

MEDECINE INTERNE

MODULE 8

**REACTION INFLAMMATOIRE
IMMUNOPATHOLOGIE**

NOUVELLE EDITION 2013

**A. DEROUX
P. ALEXELINE**

Editions Vernazobres-Grego

VG

99 bd de l'Hôpital
75013 Paris - Tél : 01 44 24 13 61
www.vg-editions.com



AVERTISSEMENT

Les Editions VG sont en perpétuelle évolution afin de réaliser des ouvrages innovants au plus proche de vos demandes. Malgré toute l'attention et le soin apportés à la rédaction de ceux-ci, certaines remarques constructives peuvent probablement être émises. N'hésitez pas à nous transmettre vos commentaires à l'adresse remarque@vg-editions.com (en nous précisant bien le titre de l'ouvrage et le numéro de la page concernée) ; nous ne manquerons pas de les prendre en compte dans le cadre de la réalisation de nos prochaines éditions.

MENTIONS LEGALES :

Cet ouvrage a été réalisé selon les dernières recommandations scientifiques en vigueur lors de sa publication. Les données médicales étant en permanente évolution, nous recommandons à nos lecteurs de consulter régulièrement les dernières données de pharmacovigilance.

Le prescripteur étant strictement responsable de ses actes, l'éditeur et l'auteur ne pourront en aucun cas être tenus responsables de la prise en charge d'un patient.

**Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, photographie, microfilm,
bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines
prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.**

Janvier 2013 - ISBN : 978-2-8183-0804-2

TABLE DES MATIERES

MODULE 8							
IMMUNOPATHOLOGIE - REACTION INFLAMMATOIRE							
Ch.	N° de l'item	Intitulé de l'item	Objectifs et programme d'enseignement	Page		1 ^{er} tour	2 ^{ème} tour
1	112	REACTION INFLAMMATOIRE : Aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir	<ul style="list-style-type: none"> • Expliquer les principaux mécanismes et les manifestations cliniques et biologiques de la réaction inflammatoire et les points d'impacts des thérapeutiques anti-inflammatoires. • Argumenter les procédures diagnostiques devant un syndrome inflammatoire et/ou une VS élevée inexpliqués. 	5	⇒		
2	113	ALLERGIES ET HYPERSENSIBILITES CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Expliquer l'épidémiologie, les facteurs favorisants et l'évolution des principales allergies de l'enfant et de l'adulte. • Expliquer les principales manifestations cliniques et biologiques et argumenter les procédures diagnostiques. • Argumenter les principes du traitement et de la surveillance au long cours d'un sujet allergique, en tenant compte des aspects psychologiques. 	15	⇒		
3	114	ALLERGIES CUTANEO-MUQUEUSES CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer une allergie cutanéomuqueuse aiguë et/ou chronique chez l'enfant et chez l'adulte. • Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient. 	41	⇒		
4	115	ALLERGIES RESPIRATOIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer une allergie respiratoire chez l'enfant et chez l'adulte. • Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient. 	50	⇒		
5	115 bis	DEFICITS IMMUNITAIRES : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Argumenter les principales situations cliniques et/ou biologiques faisant suspecter un déficit immunitaire chez l'enfant et chez l'adulte. 	68			
6	116	PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES : Aspect épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Expliquer l'épidémiologie, les facteurs favorisants et l'évolution des principales pathologies auto-immunes d'organes et systémiques. • Interpréter les anomalies biologiques les plus fréquentes observées au cours des pathologies auto-immunes. • Argumenter les principes du traitement et de la surveillance au long cours d'une maladie auto-immune. 	71	⇒		
7	117	LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ. SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé et un syndrome des antiphospholipides. 	110	⇒		
8	118	MALADIE DE CROHN ET RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer une maladie de Crohn et une rectocolite hémorragique. 	131	⇒		

9	119	MALADIE DE HORTON & PPR	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer une maladie de Horton. • Diagnostiquer une pseudopolyarthrite rhizomélique. • Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient. 	144	⇒			
10	120	PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer une pneumopathie interstitielle diffuse. 	156	⇒			
11	121	POLYARTHRITE RHUMATOIDE	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer une PR. • Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient. • Décrire les principes de prise en charge au long cours d'un rhumatisme déformant et invalidant. 	167	⇒			
12	122	POLYRADICULONEVRITE AIGUE INFLAMMATOIRE (SYNDROME DE GUILLAIN-BARRE)	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer un syndrome de Guillain-Barré. • Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge. 	181	⇒			
13	123	PSORIASIS	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer un psoriasis. • Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient. 	188	⇒			
14	124	SARCOIDOSE	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer une sarcoïdose. 	195	⇒			
15	125	SCLEROSE EN PLAQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer une sclérose en plaques. • Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient. • Décrire les principes de la prise en charge au long cours d'un malade présentant un déficit moteur progressif. 	205	⇒			
16	126	IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer une immunoglobuline monoclonale. 	216	⇒			
17	127	TRANSPLANTATION D'ORGANES : Aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux	<ul style="list-style-type: none"> • Expliquer les aspects épidémiologiques et les résultats des transplantations d'organe et l'organisation administrative. • Expliquer les principes de choix dans la sélection du couple donneur/receveur et les modalités de don d'organe. • Argumenter les principes thérapeutiques et les modalités de surveillance d'un sujet transplanté. • Argumenter les aspects médico-légaux et éthiques liés aux transplantations d'organes. 	226	⇒			

MODULE 1				
APPRENTISSAGE DE L'EXERCICE MEDICAL				
Ch.	N° de l'item	Intitulé de l'item	Objectifs et programme d'enseignement	Page
18	4	EVALUATION DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES DANS LA DEMARCHE MEDICALE : PRESCRIPTIONS UTILES ET INUTILES	<ul style="list-style-type: none"> • Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle. • Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne. 	236

1 ^{er} tour	2 ^e tour	3 ^e tour

MODULE 9				
ATHEROSCLEROSE - HYPERTENSION - THROMBOSE				
Ch.	N° de l'item	Intitulé de l'item	Objectifs et programme d'enseignement	Page
19	128	ATHEROME : EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE LE MALADE POLY- ATHEROMATEUX	<ul style="list-style-type: none"> • Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle. • Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne. 	241
20	129	FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET PREVENTION	<ul style="list-style-type: none"> • Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle. • Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne. 	242
21	135	THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ET EMBOLIE PULMONAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle. • Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne. 	246

1 ^{er} tour	2 ^e tour	3 ^e tour

MODULE 11				
SYNTHESE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE - DE LA PLAINTES DU PATIENT A LA DECISION THERAPEUTIQUE - URGENCES				
Ch.	N° de l'item	Intitulé de l'item	Objectifs et programme d'enseignement	Page
22	175	PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrire et surveiller un traitement antithrombotique à titre préventif et curatif, à court et à long terme. 	249
23	182	ACCIDENTS DES ANTICOAGULANTS	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer un accident des anticoagulants. • Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge. 	256
24	186	ASTHENIE ET FATIGABILITE	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer une asthénie et une fatigabilité. 	266
25	209	MALAISE, PERTE DE CONNAISSANCE, CRISE COMITIALE CHEZ L'ADULTE	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer un malaise, une perte de connaissance, une crise comitiale chez l'adulte. • Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge. 	269

1 ^{er} tour	2 ^e tour	3 ^e tour

26		TROUBLES DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE ET DESORDRES HYDRO-ELECTROLYTIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrire et interpréter un examen des gaz du sang et un ionogramme sanguin en fonction d'une situation clinique donnée. • Savoir diagnostiquer et traiter : une acidose métabolique, d'une acidose ventilatoire, une dyskaliémie, d'une dysnatrémie, d'une dyscalcémie. 	272	⇒			
----	--	---	---	-----	---	--	--	--

MODULE 11

PARTIE 2 - MALADIES ET GRANDS SYNDROMES

Ch.	N° de l'item	Intitulé de l'item	Objectifs et programme d'enseignement	Page		1 ^{er} tour	2 ^{er} tour	3 ^{er} tour
27	270	PATHOLOGIE DES GLANDES SALIVAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer une pathologie infectieuse, lithiasique, immunologique et tumorale des glandes salivaires. 	277	⇒			
28	282	SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer une spondylarthrite ankylosante. • Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient. 	282	⇒			
29	289	TROUBLES SOMATOFORMES	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiquer un trouble psychosomatique. • Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient. 	285	⇒			

MODULE 11

PARTIE 3 - ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

Ch.	N° de l'item	Intitulé de l'item	Objectifs et programme d'enseignement	Page		1 ^{er} tour	2 ^{er} tour	3 ^{er} tour
30	295	AMAIGRISSEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Devant un amaigrissement, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents. 	289	⇒			
31	297	ANEMIE	<ul style="list-style-type: none"> • Devant une anémie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents. 	293	⇒			
32	306	DOULEUR DES MEMBRES ET DES EXTREMITES	<ul style="list-style-type: none"> • Devant les douleurs des membres et des extrémités, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents. 	297	⇒			
33	311	EOSINOPHILIE	<ul style="list-style-type: none"> • Devant une éosinophilie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents. 	302	⇒			

34	323	ŒDEMES DES MEMBRES INFÉRIEURS	<ul style="list-style-type: none"> • Devant l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents. 	306	⇒			
35	327	PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD	<ul style="list-style-type: none"> • Devant un phénomène de Raynaud, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents. 	309	⇒			
36	330	PURPURAS CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE	<ul style="list-style-type: none"> • Devant un purpura chez l'enfant ou chez l'adulte, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents. 	313	⇒			
37	332	SPLÉNOMÉGALIE	<ul style="list-style-type: none"> • Devant une splénomégalie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents. 	323	⇒			
38	335	THROMBOPÉNIE	<ul style="list-style-type: none"> • Devant une thrombopénie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents. 	327	⇒			

ITEMS DETAILLES

- MEDECINE INTERNE - MODULE 8

OBJECTIFS GENERAUX

L'étudiant doit connaître les grands mécanismes immunopathologiques et les principales affections mettant en jeu une réaction inflammatoire, allergique, dysimmunitaire ou fibrosante. Il doit maîtriser la prise en charge diagnostique et thérapeutique des affections les plus courantes. Il doit connaître les problèmes posés par les affections plus rares et participer à leur surveillance au long cours ainsi qu'à celle des transplantations d'organes.

OBJECTIFS TERMINAUX

N° 112 - Réaction inflammatoire - Aspects biologiques et cliniques - Conduite à tenir.

Expliquer les principaux mécanismes et les manifestations cliniques et biologiques de la réaction inflammatoire et les points d'impacts des thérapeutiques anti-inflammatoires.

Argumenter les procédures diagnostiques devant un syndrome inflammatoire et/ou une VS élevée inexpliqués.

N° 113 - Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et l'adulte : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement.

Expliquer l'épidémiologie, les facteurs favorisants et l'évolution des principales allergies de l'enfant et de l'adulte.

Expliquer les principales manifestations cliniques et biologiques et argumenter les procédures diagnostiques.

Argumenter les principes du traitement et de la surveillance au long cours d'un sujet allergique, en tenant compte des aspects psychologiques.

N° 115 bis - Déficit immunitaire.

Argumenter les principales situations cliniques et/ou biologiques faisant suspecter un déficit immunitaire chez l'enfant et chez l'adulte.

N° 116 - Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement.

Expliquer l'épidémiologie, les facteurs favorisants et l'évolution des principales pathologies auto-immunes d'organes et systémiques.

Interpréter les anomalies biologiques les plus fréquentes observées au cours des pathologies auto-immunes.

Argumenter les principes du traitement et de la surveillance au long cours d'une maladie auto-immune.

N° 117 - Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides.

Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé et un syndrome des antiphospholipides.

N° 118 - Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique.

Diagnostiquer une maladie de Crohn et une rectocolite hémorragique.

N° 119 - Maladie de Horton et pseudopolyarthrite rhizomélisque.

Diagnostiquer une maladie de Horton et une pseudopolyarthrite rhizomélisque.

Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

N° 120 - Pneumopathie interstitielle diffuse.

Diagnostiquer une pneumopathie interstitielle diffuse.

N° 121 - Polyarthrite rhumatoïde.

Diagnostiquer une polyarthrite rhumatoïde.

Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

Décrire les principes de la prise en charge au long cours d'un rhumatisme déformant et invalidant.

N° 122 - Polyradiculonévrite aiguë inflammatoire (syndrome de Guillain-Barré).

Diagnostiquer un syndrome de Guillain-Barré.
Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

N° 123 - Psoriasis.

Diagnostiquer un psoriasis.
Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

N° 124 - Sarcoidose.

Diagnostiquer une sarcoidose.

N° 125 - Sclérose en plaques.

Diagnostiquer une sclérose en plaques.
Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
Décrire les principes de la prise en charge au long cours d'un malade présentant un déficit moteur progressif.

N° 126 - Immunoglobuline monoclonale.

Diagnostiquer une immunoglobuline monoclonale.

N° 127 - Transplantation d'organes : aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux.

Expliquer les aspects épidémiologiques et les résultats des transplantations d'organe et l'organisation administrative.
Expliquer les principes de choix dans la sélection du couple donneur/receveur et les modalités de don d'organe.
Argumenter les principes thérapeutiques et les modalités de surveillance d'un sujet transplanté.
Argumenter les aspects médico-légaux et éthiques liés aux transplantations d'organes.

**- MEDECINE INTERNE -
QUESTIONS TRANSVERSALES**

N° 4. Evaluation des examens complémentaires dans la démarche médicale : prescriptions utiles et inutiles.

Argumenter l'apport diagnostique d'un examen complémentaire, ses risques et son coût.
Faire l'analyse critique d'un compte-rendu d'examen.
Prendre en compte les référentiels médicaux.
Rédiger une demande d'examen complémentaire et établir une collaboration avec un collègue.

N° 128. Athérome : épidémiologie et physiopathologie. Le malade poly-athéromateux.

Expliquer l'épidémiologie et les principaux mécanismes de la maladie athéromateuse et les points d'impacts des thérapeutiques.
Préciser les localisations préférentielles et l'évolution naturelle de la maladie athéromateuse.
Décrire les principes de la prise en charge au long cours d'un malade poly-athéromateux.

N° 129. Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention.

Expliquer les facteurs de risque cardiovasculaire et leur impact pathologique.
Expliquer les modalités de la prévention primaire et secondaire des facteurs de risque cardiovasculaire et les stratégies individuelles et collectives.

N° 135. Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.

Diagnostiquer une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire.
Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.
Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

N° 175. Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique.

Prescrire et surveiller un traitement antithrombotique à titre préventif et curatif, à court et à long terme (P).

N° 182. Accidents des anticoagulants.

Diagnostiquer un accident des anticoagulants.
Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

N° 186. Asthénie et fatigabilité.

Diagnostiquer une asthénie et une fatigabilité.

N° 209. Malaise, perte de connaissance, crise comitiale chez l'adulte.

Diagnostiquer un malaise, une perte de connaissance, une crise comitiale chez l'adulte.
Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

N° 219. Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydro-électrolytiques.

Prescrire et interpréter un examen des gaz du sang et un ionogramme sanguin en fonction d'une situation clinique donnée.
Savoir diagnostiquer et traiter : une acidose métabolique, d'une acidose ventilatoire, une dyskaliémie, d'une dynatrémie, d'une dyscalcémie.

N° 270. Pathologie des glandes salivaires.

Diagnostiquer une pathologie infectieuse, lithiasique, immunologique et tumorale des glandes salivaires.

N° 282. Spondylarthrite ankylosante.

Diagnostiquer une spondylarthrite ankylosante.
Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

N° 289. Troubles somatoformes.

Diagnostiquer un trouble somatoforme.
Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

N° 295. Amaigrissement.

Devant un amaigrissement, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

N° 297. Anémie.

Devant une anémie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
Argumenter l'attitude thérapeutique dans les anémies carencielles et planifier leur suivi.

N° 306. Douleur des membres et des extrémités.

Devant des douleurs des membres et des extrémités, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

N° 311. Éosinophilie.

Devant une éosinophilie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

N° 323. Œdèmes des membres inférieurs.

Devant l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

N° 327. Phénomène de Raynaud.

Devant un phénomène de Raynaud, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

N° 330. Purpuras chez l'enfant et chez l'adulte.

Devant un purpura chez l'enfant ou chez l'adulte, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

N° 332. Splénomégalie.

Devant une splénomégalie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

N° 335. Thrombopénie.

Devant une thrombopénie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

REACTION INFLAMMATOIRE : Aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir

Item
112
Module 8
Partie I

Chapitre 1



OBJECTIFS DE L'ECN

- Expliquer les principaux mécanismes et les manifestations cliniques et biologiques de la réaction inflammatoire et les points d'impacts des thérapeutiques anti-inflammatoires.
- Argumenter les procédures diagnostiques devant un syndrome inflammatoire et/ou une VS élevée inexpliqués.



MOTS CLES

- Signes de gravités.
- VS et âge > 50 ans : Horton.
- Electrophorèse des protéines sériques.
- Corticoïdes/AINS.

Pour mieux comprendre

- La réaction inflammatoire est l'ensemble des mécanismes biologiques responsables de l'activation du système immunitaire.
- Les marqueurs biologiques sont positifs (augmentent lors du syndrome inflammatoire) ou négatifs (diminuent au cours du syndrome inflammatoire) et sont à connaître pour l'ECN.
- Les principaux diagnostics à évoquer lors de l'exploration d'un syndrome inflammatoire nécessitent un examen clinique large et un bilan paraclinique de première intention systématique. Les autres explorations seront à réalisées en fonction du contexte.
- Les corticoïdes ont un mode d'action large sur le syndrome inflammatoire, alors que les immunosuppresseurs ont une cible plus précise.

ITEM 112

A INTRODUCTION

L'exploration d'un syndrome inflammatoire biologique est une question facile à faire tomber pour l'ECN. Il faut bien connaître les différentes protéines de l'inflammation, les pièges de la VS et de l'électrophorèse des protéines sériques, de même que les principaux diagnostics à évoquer.

Le traitement anti-inflammatoire, essentiellement les AINS et les corticoïdes, est très utilisé et peut faire l'objet de plusieurs questions au cours d'un dossier.

GENERALITES

L'inflammation est un mécanisme de défense de l'organisme en réponse à une lésion exogène ou endogène (auto-immunité, hypersensibilité, ischémie...), visant à la réparation des tissus lésés.

La réaction inflammatoire met en jeu des mécanismes non spécifiques de l'immunité, en réponse à de nombreuses agressions : physique, infectieuse, traumatique, tumorale, auto-immunes...

Elle peut cependant avoir un effet délétère sur l'organisme en cas de réponse inadaptée ou prolongée.

La VS (vitesse de sédimentation) est un paramètre inflammatoire très utilisé en pratique, mais non spécifique, son augmentation n'est pas synonyme de syndrome inflammatoire.

B MECANISME DE LA REACTION INFLAMMATOIRE

ETIOLOGIES	ETIOLOGIE EXOGENE : <ul style="list-style-type: none"> • Infection • Corps étranger • Traumatisme • Allergie/toxique ETIOLOGIE ENDOGENE : <ul style="list-style-type: none"> • Immunologique • Tumorale • Maladie thrombo-embolique 		
PHASES DE LA REACTION INFLAMMATOIRE	PHASE D'INITIATION	<ul style="list-style-type: none"> • Libération de médiateurs nociceptifs : douleur • Libération de médiateurs vaso-actifs : rougeur, œdème, chaleur 	<ul style="list-style-type: none"> • PNN • Macrophages • Plaquettes • Système de coagulation/fibrinolyse (antithrombine III, protéine C, protéine S, fibrinogène...) • Système du complément (C3, C4, C1inh...)
	PHASE D'AMPLIFICATION	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la perméabilité vasculaire • Appels des médiateurs de l'inflammation 	<ul style="list-style-type: none"> • Phospholipase A2 • Cytokines IL1, IL6, IL8, IL10 • TNF-alpha • TGF-bêta...
	PHASE DE CICATRISATION	<ul style="list-style-type: none"> • Fibroblastes 	
CARACTÉRISTIQUES	Réponse adaptée : <ul style="list-style-type: none"> • Protectrice • Le plus souvent Réponse inadaptée : <ul style="list-style-type: none"> • Réponse exagérée responsable de signes généraux • Réponse erronée (erreur de reconnaissance du soi comme antigène) à l'origine du concept d'auto-immunité • Réponse prolongée : passage à la chronicité 		
DURÉE	<ul style="list-style-type: none"> • Aiguë • Chronique 		

C MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA REACTION INFLAMMATOIRE

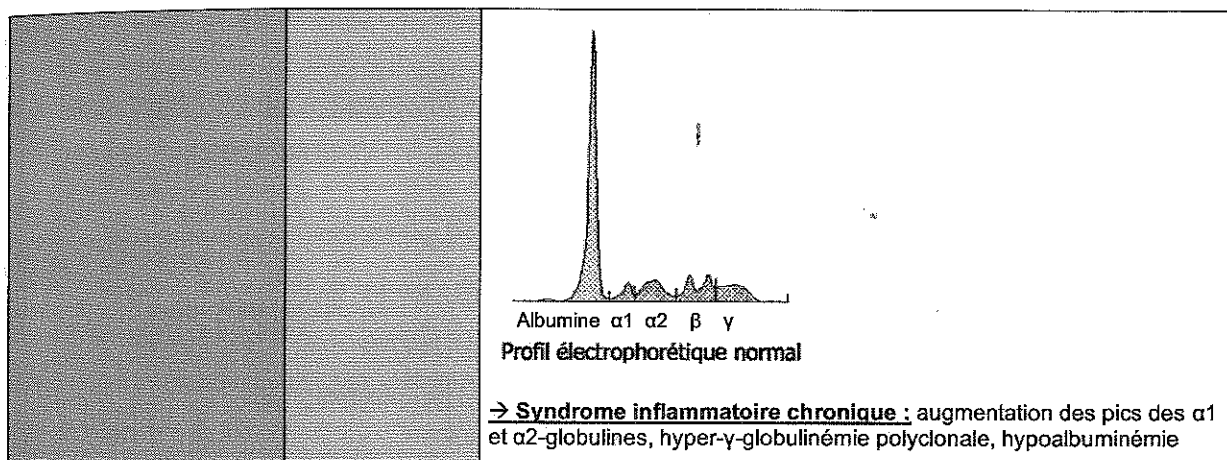
SIGNES CLINIQUES	NON SPECIFIQUES	LOCAUX	<ul style="list-style-type: none"> • DOULEUR • CHALEUR • ŒDEME • ROUGEUR
		GÉNÉRAUX	<ul style="list-style-type: none"> • FIEVRE • AMAIGRISSEMENT • ASTHÉNIE, TROUBLE DU SOMMEIL • INSUFFISANCE CIRCULATOIRE
	SPECIFIQUES	Orientant vers une étiologie exogène : <ul style="list-style-type: none"> • Infection • Corps étranger • Traumatisme • Allergie/toxique Orientant vers une étiologie endogène : <ul style="list-style-type: none"> • Immunologique • Tumorale • Maladie thrombo-embolique 	

D MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES DE LA REACTION INFLAMMATOIRE

	HAUSSE « protéines positives de l'inflammation »	BAISSE « protéines négatives de l'inflammation »
PROTEINES DE LA COAGULATION	<ul style="list-style-type: none"> Fibrinogène Prothrombine Facteur VIII Plasminogène 	
COMPLEMENT	<ul style="list-style-type: none"> C2, C3, C4, C5 classique en phase aiguë 	<ul style="list-style-type: none"> Properdine C2, C3, C4, C5 dans certains cas (cf.)
PROTEINES DE TRANSPORT	<ul style="list-style-type: none"> Haptoglobine Céruleoplasmine 	<ul style="list-style-type: none"> TRANSFERRINE
HEMOGRAMME	<ul style="list-style-type: none"> Globules blancs : hyperleucocytose (infections, vascularites systémiques...) Plaquettes : thrombocytoses 	<ul style="list-style-type: none"> Globules blancs : leucopénie (lupus, médicaments...) Globules rouges : ANEMIE
DIVERS	<ul style="list-style-type: none"> VITESSE DE SEDIMENTATION C-REACTIVE PROTEINE SERUM AMYLOIDE A PROTEINE Orosomucoïde Alpha-1-antitrypsine Procalcitonine 	<ul style="list-style-type: none"> Albumine et préalbumine HDL LDL Fibronectine
QU'EST-CE QUE LA VS (VITESSE DE SEDIMENTATION) ?	<ul style="list-style-type: none"> Mesure de la hauteur (en millimètre) de plasma situé au-dessus des hématies qui ont sédimenté Le syndrome inflammatoire (surtout la présence de fibrinogène) augmente la sédimentation des globules rouges par agglutination Intérêt uniquement de la VS à la première heure +++ VS élevée si (selon Miller) : → VS > âge/2 (homme) → VS > (âge + 10)/2 (femme) 	

MARQUEUR	VITESSE D'APPARITION	DESCRIPTIF	
VS UNE VS ELEVEE NE SIGNIFIE PAS TOUJOURS UN SYNDROME INFLAMMATOIRE (très faible spécificité)	Lente	Faux positifs (élévation de la VS) : <ul style="list-style-type: none"> Hypergammaglobulinémie mono et polyclonale Anémie Macrocytose Hypercholestérolémie Grossesse Obésité Insuffisance rénale chronique et syndrome néphrotique Traitement par héparine Œstroprogestatifs Hyperlipidémie/macromolécules Age > 65 ans 	Faux négatifs (VS basse): <ul style="list-style-type: none"> Polyglobulie, drépanocytose Cryoglobulinémie Hyperviscosité, hyperleucocytose Insuffisance hépatocellulaire Trichinose Insuffisance cardiaque Traitement par corticoïdes, Dépakine®

MARQUEUR	VITESSE D'APPARITION	DESSCRIPTIF
ANEMIE	Lente	<ul style="list-style-type: none"> • INFLAMMATOIRE • NORMOCHROME • NORMO OU MICROCYTAIRE • AREGENERATIVE • FER SERIQUE BAS ET FERRITINE ELEVEE
CRP	Rapide (augmentation dès H6)	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune valeur spécifique • Elle est normale en cas de poussée lupique (classique dissociation VS augmentée et CRP normale)
Haptoglobine, orosomucoïde (α1-glycoprotéine acide), fibrinogène	Lente (augmentation maxi à 72 h)	<ul style="list-style-type: none"> • α1 : orosomucoïde • α2 : haptoglobine, céruléoplasmine • Hyper-gamma-polyclonale
Protéines négatives de l'inflammation : albumine, préalbumine, transferrine	Lente	<ul style="list-style-type: none"> • Leur taux diminue parallèlement à l'augmentation des taux d'haptoglobine, orosomucoïde et fibrinogène
Procalcitonine	Très rapide (augmentation dès H3)	<ul style="list-style-type: none"> • Spécifiques des infections sévères bactériennes, parasitaires ou fongiques
Hypocomplémentémie	Rapide	<ul style="list-style-type: none"> • MAI : LES, cryoglobulinémie • Infections, sepsis BGN, endocardite • Glomérulonéphrite post-infectieuse • Déficit génétique
Hyperferritinémie	Variable	<p>Hyperferritinémies sans surcharge :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladies inflammatoires chroniques : <ul style="list-style-type: none"> – Maladies systémiques – Maladie de Still (10%) • Syndromes infectieux prolongés : <ul style="list-style-type: none"> – Virus = VIH – Bactériens – Parasitaires • Hémopathies malignes • Néoplasies solides <p>Hyperferritinémies par surcharge :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anémie
Electrophorèse des protéines sériques (EPS)	Variable	<ul style="list-style-type: none"> • Descriptif : migration des protéines du sérum sur un gel. Le plasma ne convient pas (présence de fibrinogène) • Permet la séparation des protéines en fonction de leur masse • 5 fractions : <ul style="list-style-type: none"> – albumine : fraction la plus importante (60%) : diminuée dans les syndromes inflammatoires chroniques, les syndromes néphrotiques ou les cirrhoses hépatiques – α1 (1-4%) : α1-anti-trypsine et orosomucoïde. Augmentée dans les syndromes inflammatoires, syndrome néphrotique ; abaissée dans les cirrhoses hépatiques – α2 (7-10%) : haptoglobine et céruléoplasmine. Augmentée dans les syndromes inflammatoires, syndrome néphrotique ; abaissée dans les cirrhoses hépatiques – β (6-13%) : transferrine, CRP et fragment C3. Possible bloc βγ lors des cirrhoses d'origine éthylique (hausse des IgA) – γ (10-16%) : immunoglobulines : augmentée dans les syndromes inflammatoires chroniques (polyclonales) ou lors de certaines pathologies hématologiques (pic monoclonal). Diminuée si déficit immunitaire ou syndrome néphrotique (hypogammaglobulinémie)



ITEM 112

E POINTS D'IMPACT DES THERAPEUTIQUES ANTI-INFLAMMATOIRES

BUT		<ul style="list-style-type: none"> Le but du traitement de l'inflammation est de réduire les effets indésirables de celle-ci, sans en modifier les conséquences réparatrices bénéfiques
ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERIDIENS		<ul style="list-style-type: none"> Anti-inflammatoire : <ul style="list-style-type: none"> INHIBITION DES 5 CYCLO-OXYGENASES impliquées dans les voies de synthèse des prostaglandines et des leucotriènes Anti-agrégant Antalgique
ANTI-INFLAMMATOIRES STERIDIENS = CORTICOIDES		<ul style="list-style-type: none"> Anti-inflammatoire : <ul style="list-style-type: none"> INHIBITION DE LA CYCLO-OXYGENASE 2 ET INHIBITION DES MEDIEATEURS DE L'INFLAMMATION (prostaglandines, leucotriènes, interleukines, TNFα, histamine) Inhibition de la transcription de cytokines pro-inflammatoires Vasoconstriction des petits vaisseaux diminuant l'exsudation plasmatique Immunosuppresseur/immunomodulateur Anti-allergique Action sur le métabolisme : hyperglycémie Antalgique, antipyrétique Mise au repos de l'axe corticotrope
IMMUNO-SUPPESSEURS	Traitements lympho-ablatifs	<p>Alkylants :</p> <ul style="list-style-type: none"> Cyclophosphamide = ENDOXAN® Chlorambucil = CHLORAMINOPHENE® Melphalan = ALKERAN® <p>Agent intercalant inhibiteur de la topo-isomérase II :</p> <ul style="list-style-type: none"> Mitoxantrones = NOVANTRONE® Anthracyclines = ADRIAMYCINE® Antimétabolites : fludarabine = FLUDARA® <p>Anticorps monoclonal :</p> <ul style="list-style-type: none"> Anti-CD52 = MABCAMPATH® Anti-CD20 = RITUXIMAB®
	Antimétaboliques Blocage de l'expansion clonale des lymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> Azathioprine = IMUREL® et son métabolite le 6-mercaptopurine 6MP = PURINETHOL® Mycophénolate mofétil (MMF) = CELLCEPT® Léflunomide ARAVA® Méthotrexate NOVATREX®

	Inhibiteurs de l'activation cellulaire Blocage des mécanismes d'activation cellulaires par blocage des signaux de transmission cytoplasmiques	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporine A = NEORAL® SANDIMMUN® • Tacrolimus (FK506) = PROGRAF® • Rapamycin = SIROLIMUS®
	Inhibiteurs biologiques des cytokines	Anti-TNFα : <ul style="list-style-type: none"> • Anticorps monoclonal IgG k chimérique = infliximab = REMICADE® • Inhibiteur du récepteur soluble du TNFα = étanercept = ENBREL® • Anticorps monoclonal IgG humanisé = adalimumab = HUMIRA® Inhibiteur de l'interleukine IL1RA = KINERET® Inhibiteur de l'interleukine IL2R : <ul style="list-style-type: none"> • Anticorps monoclonal chimérique basiliximab = SIMULECT® • Anticorps monoclonal humanisé daclizumab = ZENAPAX® • Plusieurs autres molécules en voie de développement...

ITEM 112

F TYPES DE SYNDROMES INFLAMMATOIRES

SYNDROME INFLAMMATOIRE	ENSEMBLE DE SIGNES TRADUISANT LA PRESENCE D'UNE INFLAMMATION SECONDAIRE A UNE AGRESSION EXOGENE OU ENDOGENE : <ul style="list-style-type: none"> • Cliniques : <ul style="list-style-type: none"> – LOCAUX : DOULEUR, CHALEUR, ŒDEME, ROUGEUR – GENERAUX : FEVRE, AMAIGRISSEMENT, ASTHENIE, TROUBLE DU SOMMEIL, INSUFFISANCE CIRCULATOIRE • Biologiques : <ul style="list-style-type: none"> Augmentation de 2 protéines de l'inflammation (CRP, haptoglobine, orosomucoïde, fibrinogène) ou de la VS et d'une protéine de l'inflammation Manifestations associées : anémie microcytaire, thrombocytose, hyperleucocytose Pour mémoire : une protéine de l'inflammation est une protéine dont la concentration varie de plus de 25% (positive ou négative) au cours du syndrome inflammatoire 	
SRIS SYNDROME DE REPONSE INFLAMMATOIRE SYSTEMIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse inflammatoire générale à diverses agressions : infection, pancréatite, ischémie, polytraumatisme, choc hémorragique... • Au moins 2 des anomalies suivantes : <ul style="list-style-type: none"> – T° > 38°C ou < 36°C – Fréq. cardiaque > 90 battements/min – Fréq. respiratoire > 20/min ou PaCO₂ < 32 mmHg – Leucocytes > 12 g/L ou < 4 g/L ou > 10% de neutrophiles immatures 	
SYNDROME DE DEFAILLANCE MULTI-VISCERALE	<ul style="list-style-type: none"> • Défaillance fonctionnelle aiguë de plusieurs organes. 	
SYNDROME INFECTIEUX	BACTERIEMIE	<ul style="list-style-type: none"> • Passage dans le sang d'une faible quantité de bactéries, brève et transitoire sans manifestations cliniques (hémoculture +)
	INFECTION	<ul style="list-style-type: none"> • Phénomène microbien caractérisé par une réponse inflammatoire due à la présence de micro-organismes
	SEPSIS	<ul style="list-style-type: none"> • SRIS secondaire à une infection
	SEPSIS SEVERE	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis associé à une défaillance viscérale, des troubles de la perfusion ou une hypotension
	CHOC SEPTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis sévère et hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat d'où nécessité d'agents inotropes ou vaso-actifs

ITEM 112

G ETIOLOGIES (NON EXHAUSTIVES) DES SYNDROMES INFLAMMATOIRES PROLONGES

INFECTIONS (30-40%)	<ul style="list-style-type: none"> • TUBERCULOSE • ENDOCARDITE • Infections virales chroniques : VIH, VHB et VHC, CMV, EBV • Abcès profonds, sinusites, infections dentaires, sigmoïdites, cholécystite, salpingite • Germes intracellulaires : rickettsioses • Borrélioses • Infections parasitaires (paludisme) et fongiques profondes (candidoses) • Maladie de Whipple
NEOPLASIES (15-20%)	<ul style="list-style-type: none"> • CANCERS SOLIDES (colorectal, bronchopulmonaire, gynécologique, rein...) • HEMOPATHIE MALIGNNE, syndrome lymphoprolifératif (lymphome, myélome)
MALADIES INFLAMMATOIRES ou MALADIES AUTO-IMMUNES (25-30%)	<ul style="list-style-type: none"> • Vascularites : HORTON/PPR (PseudoPolyarthrite Rhizomélique), PAN (Périartérite Noueuse), vascularite pauci-immune (micropolyangéite, Wegener, Churg et Strauss)... • Connectivites : PR (Polyarthrite Rhumatoïde) et rhumatismes inflammatoires chroniques, LES (Lupus Erythémateux Disséminé), SGS (Syndrome de Gougerot-Sjroger), myosite (PM [PolyMyosite], DM [DermatoMyosite], M [Myosite] à inclusion)... • Granulomatoses, sarcoïdose • Autres MAI : thyroïdite, hépatopathies auto-immunes • MSA (Maladie de Still de l'Adulte) • MICI
VASCULAIRES (2-3%)	<ul style="list-style-type: none"> • Maladies thrombo-emboliques veineuses • Thromboses artérielles
AUTRES CAUSES (15-20%)	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperthyroïdie • Allergies/iatrogènes médicamenteux (œstroprogestatifs) • Hématomes profonds • Maladies auto-inflammatoires : fièvre périodique/FMF • Phéochromocytome

ITEM 112

H CONDUITE A TENIR DEVANT UN SYNDROME INFLAMMATOIRE PROLONGE

DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • AUGMENTATION DES PROTEINES DE L'INFLAMMATION PENDANT UNE DUREE > 3 SEMAINES
INTER-ROGATOIRE	<ul style="list-style-type: none"> • ANTECEDENTS BK • PROFESSION • Recherche de FDR DE NEOPLASIE (antécédents perso et familiaux, FDR et exposition, signes fonctionnels...) • MATERIEL ETRANGER (prothèses, valves, pacemaker) et EXTRACTION DENTAIRE RECENTE (ENDOCARDITE ?) • CONTAGE/VOYAGES récents/ANIMAUX • Signes de maladies systémiques (arthralgies, signes cutanés, neurologiques, pulmonaires, oculaires...) • Prise de MEDICAMENTS (antibiotique)
EXAMEN CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • SOUFFLE CARDIAQUE (endocardite) • FOYER INFECTIEUX (pulmonaire, digestif, urinaire, osseux...) • SPLENOMEGALIE et syndrome tumoral périphérique • Palpation des POULS TEMPORAIRES • Les TOUCHERS PELVIENS • Examen complet de la PEAU (purpura, livedo...)


EXAMENS COMPLE-MENTAIRES	DE 1^{ère} INTENTION	BIOLOGIQUES : <ul style="list-style-type: none"> NFS, ionogramme sanguin, calcémie, tests hépatiques, CPK, LDH, CRP, hémostase et fibrinogène, ferritine FROTTIS SANGUIN TSH ELECTROPHORESE DES PROTIDES SERIQUES 3 HEMOCULTURES (A GARDER EN INCUBATION > 10 J) + milieux spéciaux (BACTEC) si suspicion d'endocardite SEROLOGIES VIH, VHC, VHB, EBV, CMV Autres sérologies : TPHA-VDRL, chlamydia, bartonellose, mycoplasme, brucellose (Wright), rickettsioses, fièvre Q, <i>Yersinia</i>, borréliose (Lyme) en fonction du contexte BU +/- ECBU IDR TUBERCULINE Dosage du COMPLEMENT C3 C4 CH50 MORPHOLOGIQUES : <ul style="list-style-type: none"> PL et EMG (si signes neurologiques) RADIO THORAX (F + P pour adénopathies médiastinales) TDM TAP ECHOGRAPHIE ABDOMINALE ET PELVIENNE Radio des sinus et PANORAMIQUE DENTAIRE Examen ophtalmo et FO (uvéite, tubercule de BOUCHUT, taches de ROTH...)
	DE 2^{ème} INTENTION	BIOLOGIQUES : <ul style="list-style-type: none"> BAT si âge > 50 ans (bilatérale) Myélogramme ou biopsie ostéo-médullaire (granulome, lymphome) +/- myéloculture (BK - leishmaniose) Biopsies des glandes salivaires accessoires (SGS) PBH (si perturbation des tests hépatiques) Biopsie cutanée ou neuro-musculaire (sur point d'appel) Anticorps selon contexte (FAN, ANCA, facteur rhumatoïde et anticorps spécifiques) ECAT MORPHOLOGIQUES : <ul style="list-style-type: none"> ETT +/- ETO (recherche d'endocardite) Mammographie Echographie des membres inférieurs (TVP) Endoscopies selon point d'appel : <ul style="list-style-type: none"> Bronchiques (LBA, BK) Digestives haute et basse, PCR Whipple
TRAITEMENT		<ul style="list-style-type: none"> Symptomatique Etiologique

ITEM 112

I APARTE : LE COMPLEMENT


ROLE ET DEFINITION DU COMPLEMENT	<ul style="list-style-type: none"> Définition : ENSEMBLE DE SUBSTANCES SERIQUES THERMOLABILES QUI « COMPLETENT » L'ACTION DES ANTICORPS Deux rôles principaux : <ul style="list-style-type: none"> DEFENSE DE L'HOTE CONTRE LES INFECTIONS : <ul style="list-style-type: none"> Réponses innées et adaptatives via la formation en cascade de complexes enzymatiques Lyse des agents infectieux : composants C5 à C9 formant les complexes d'attaque membranaires Activité cytolytique Rôle d'INTERFACE ENTRE L'IMMUNITE INNEE ET ACQUISE Elimination des complexes antigène-anticorps Régulation du système immunitaire
---	---

MOYENS DE DEFENSE ACTIVE PAR LE COMPLEMENT (3 ROLES)	<ul style="list-style-type: none"> • Bactériolyse par destruction membranaire • Opsonisation des agents infectieux • Recrutement des cellules de l'inflammation (anaphyllatoxine)
---	---

3 VOIES DU COMPLEMENT  Pour aller plus loin		Mécanisme d'activation		Régulation
	VOIE CLASSIQUE	Complexes Ag-anticorps = complexes immuns	Interaction du C1 avec : <ul style="list-style-type: none"> • Une IgM ou 2 IgG liées à l'antigène • CRP • Lipo-polysaccharides ou certains BGN 	C1 inhibiteur
	VOIE ALTERNE	1^{er} mécanisme de défense	Interaction du C3 avec : <ul style="list-style-type: none"> • Les lipo-polysaccharides, le zymosan (levures) • Les endotoxines bactériennes 	Facteur H Facteur I
	VOIE DES LECTINES	Parois des agents microbiens	Activée par la fixation des lectines sériques à des résidus glycosylés de bactéries ou virus	-

ETIOLOGIES DES HYPOCOMPLEMENTEMIES	DEFICITS HEREDITAIRES des composants du complément --- Associés à des syndromes cliniques caractéristiques	TYPE	MALADIES	DESCRIPTIFS	
		Déficit de voie alterne	Méningites répétées à <i>Neisseria meningitidis</i>	TOUJOURS RECHERCHER UN DEFICIT IMMUNITAIRE DEVANT DES INFECTIONS REPETEEES OU SEVERES Rechercher un déficit de voie alterne par dosage AP50 + properdine ou terminal	
		Déficit en C1 inhibiteur ---	Œdème angio-neurotique	Œdèmes sous-cutané ou muqueux (intestinaux ou laryngés) <ul style="list-style-type: none"> • Soit congénital (transmission auto- dominante) 2 types : Type 1 = déficit quantitatif Type 2 = déficit qualitatif • Soit acquis : auto-anticorps contre le C1 inhibiteur : Cf. 2^{ème} partie de tableau Diagnostic = dosage antigénique et fonctionnel du C1 inhibiteur 	
		Type 1 = déficit quantitatif			
		Type 2 = déficit qualitatif			
	DEFICITS ACQUIS des composants du complément --- Consommation par la voie classique ou alterne	Déficits en C2 ou en C4	Lupus systémique	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit héréditaire : Favorise la survenue d'un lupus • Déficit acquis : Cf. 2^{ème} partie de tableau Dû à une consommation du complément 	
		TYPE	MALADIES	CONSOMMATION	
				VOIE ALTERNE	VOIE CLASSIQUE
		Infections	Sepsis BGN, cryptococcose, trypanosomiase	+++	
			Dengue, accès palustre trypanosomiase, hépatite B		+++
		Maladies auto- immunes	Lupus systémique, PR, maladie sérique, vascularite		+++
		Maladies hématologiques	AHAI, réactions transfusionnelles		+++
			HPN, neutropénie associée à dialyse	+++	
		Maladies néphrologiques	GNMP-C3 Nef GN post-streptococcique SHU	+++	
		Autres maladies	Œdème angioneurotique, Mac Duffy (vascularite hypocomplémentémique)		+++

TECHNIQUES D'EXPLORATION	VOIE			DOSAGE		
	CLASSIQUE			<ul style="list-style-type: none">• CH50 « complément hémolytique 50 » = dosage fonctionnel mesurant la plus petite quantité de plasma capable de lyser 50% d'hématies de mouton recouvertes d'anticorps spécifiques• C4, C3, C2		
	ALTERNE			<ul style="list-style-type: none">• C3, facteur B, properdine, facteur D• AP 50 « Alternative Pathway 50 » = test fonctionnel		
RESULTATS D'EXPLORATION	CH50	C3	C4	INTERPRETATION	ETIOLOGIES	Examens spécifiques du complément à pratiquer
	N	N	N	Normale		Aucun
	↑	↑	↑	Syndrome inflammatoire		
	↓	↓	↓	Consommation par voie classique +/- recrutement de voie alterne	Maladie de système : LES, maladie sérique, maladie à complexes immuns circulants, cryo Sepsis	Ou dosage du complément B (recrutement de voie alterne ?)
	↓	↓	N	Consommation par voie alterne	GNMP (auto-anticorps IgG stabilisant la C3 convertase alterne) Sepsis BGN Déficit en facteur H ou I	Facteur B C3 nef Protéines régulatrices
	N	N	↓	Baisse C4 isolée	Déficit en C4 (association avec DID, SGS, hépatites auto-immunes, LES) Cryo Déficit en C1 inhibiteur	Phénotypage C4 Cryo C1 inhibiteur
	↓	N	N	Déficit en C2 et C1q Déficit en properdine	LES Infections bactériennes récidivantes Infections à <i>Neisseria</i> (gonocoque et méningites) dans les déficits de la voie terminale	PCR à la recherche d'une mutation sur le gène de C2
	Indosable	N		Déficit homozygote en une protéine du complément	-	Dosages hémolytiques

SYNTHESE ET MOTS CLES		
<ul style="list-style-type: none"> Les cytokines pro-inflammatoires : interleukines 1 et 6, TNF-α Les marqueurs de l'inflammation : anémie microcytaire avec ferritine élevée, hyperleucocytose, VS élevée, CRP Profil inflammatoire de l'EPS : hyper-α1, hyper-α2, hyperγ-polyclonale Devant toute fièvre : hémocultures répétées Etiologies principales : infections/néoplasies/maladies inflammatoires ou auto-immunes/vasculaires... Traitements par corticothérapie et immunosuppresseurs 		

Conférences de consensus – Recommandations			ITEM 112
Année	Source	Titre	
-	-	Pas de conférence de consensus à ce jour	

Sujets tombés à l'ECN		ITEM 112
Année	Contenu	
2010	Dossier 7 : exploration d'un syndrome inflammatoire biologique, endocardite infectieuse	

ALLERGIES ET HYPERSENSIBILITES CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE

Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement

Chapitre 2

Item
113
-
Module 8
Partie I



OBJECTIFS DE L'ECN

- Expliquer l'épidémiologie, les facteurs favorisants et l'évolution des principales allergies de l'enfant et de l'adulte.
- Expliquer les principales manifestations cliniques et biologiques et argumenter les procédures diagnostiques.
- Argumenter les principes du traitement et de la surveillance au long cours d'un sujet allergique, en tenant compte des aspects psychologiques.



MOTS CLES

- Interrogatoire « policier »
- Tests cutanés (prick tests)
- Eviction de l'allergène
- Education du patient

Pour mieux comprendre

- Atopie = aptitude génétiquement déterminée à fabriquer les anticorps allergiques de type IgE.
- Antigène = substance capable d'induire une réaction immunologique spécifique comportant notamment la production d'anticorps.
- Sensibilisation = synthèse d'IgE spécifique en cas d'exposition à des quantités suffisantes d'allergènes (positivité des explorations allergologiques, comme les tests cutanés ou le dosage des IgE spécifiques dans les prélèvements sanguins) Ce n'est pas un phénomène obligatoire, 10 à 20% de sujets sensibilisés n'ont pas de manifestations cliniques.
- Allergie = ensemble des manifestations cliniques liées à une réponse immunologique, dépendante des anticorps IgE, dirigés contre des allergènes. Les principales maladies sont l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique.
- Anaphylaxie = forme la plus grave de l'allergie, parfois mortelle.

ITEM 113

A INTRODUCTION

La prévalence des maladies allergiques a doublé au cours des 15 dernières années. L'OMS classe les maladies allergiques au 4^{ème} rang des maladies chroniques et on peut estimer qu'aujourd'hui 1 personne sur 4 est allergique. La connaissance de cette pathologie, de ces mécanismes et de ces traitements est donc indispensable pour l'ECN.

B PLAN DU CHAPITRE

<p>PHYSIOPATHOLOGIE</p> <p>DEFINITIONS</p> <p>EPIDEMIOLOGIE, FACTEURS FAVORISANTS, EVOLUTION</p> <p>ALLERGENES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Généralités • Pneumallergènes • Trophallergènes • Allergènes transcutanés • Allergènes médicamenteux • Allergènes professionnels • Venins <p>MANIFESTATIONS CLINIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic général • Œdème de Quincke • Choc anaphylactique • Œil : conjonctivite allergique • Tube digestif : vomissements, diarrhée, colite, rectite • Peau : angio-œdème, urticaire, eczéma de contact, dermatite atopique • Voies respiratoires 	<p>PROCEDURES DIAGNOSTIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Démarche diagnostique • Test <i>in vivo</i> : prick tests • Test <i>in vivo</i> : patchs tests • Test <i>in vivo</i> : intradermo-réactions • Test <i>in vivo</i> : tests de provocation • Test <i>in vitro</i> <p>PRINCIPES DE TRAITEMENT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eviction • Corticoïdes • Antihistaminiques • Autres traitements • Immunothérapie
---	--

C PHYSIOPATHOLOGIE

<p>SENSIBILISATION A UN ALLERGENE</p>	<p>La sensibilisation vis-à-vis d'un allergène :</p> <ul style="list-style-type: none"> • A lieu souvent LORS DE LA PETITE ENFANCE (mais peut être effectuée aussi pendant la vie intra-utérine par le passage des allergènes à travers la barrière placentaire) • Est la PREMIERE ETAPE INDISPENSABLE à toute manifestation atopique • Est une CONDITION NECESSAIRE MAIS NON SUFFISANTE pour qu'une maladie atopique s'exprime (environ 20% des individus ont des tests cutanés positifs - vis-à-vis d'un allergène donné - sans aucune manifestation clinique) <p>Physiopathologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PRESENTATION D'UN ALLERGENE AUX CELLULES T CD4 • Activation des lymphocytes T CD4 qui se différencient en lymphocytes Th2 • Synthèse d'IL4 et de d'IL5 par les lymphocytes Th2 • Différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sous l'influence de l'IL4 • SYNTHESE d'IgE par ces plasmocytes
--	---

<p align="center">RE-EXPOSITION A L'ALLERGENE</p> <p align="center">DECLenchement de la REACTION ALLERGIQUE</p>	<p>Le déclenchement de la réaction allergique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Survient à l'occasion d'une nouvelle rencontre de l'allergène • Est IgE DEPENDANTE • Est une étape effectrice responsable des manifestations allergiques • Comporte 2 phases : <ul style="list-style-type: none"> – La PHASE AIGUE : HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE – La phase inflammatoire : différée <p>Physiopathologie de la phase aiguë :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réaction d'hypersensibilité immédiate • Interaction de l'allergène avec les IgE préformées • Ces IgE préformées sont fixées sur les mastocytes • Ces MASTOCYTES libèrent des médiateurs variés : <ul style="list-style-type: none"> – Contenus dans des granules : HISTAMINE – Synthétisés à partir des phospholipides membranaires : leucotriènes, PAF-acéter • Effets : <ul style="list-style-type: none"> – Vasodilatation jusqu'au choc hémodynamique – Œdème – Hypersécrétion muqueuse – Bronchoconstriction • Traitements disponibles pour bloquer cette phase : <ul style="list-style-type: none"> – Antihistaminiques – Antileucotriènes – Anti-dégranulants mastocytaires – Bêta-stimulants <p>Physiopathologie de la phase inflammatoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les lymphocytes T CD4, les mastocytes et les basophiles sont activés par la présentation de l'allergène • Ces cellules libèrent des chimiokines et des cytokines • Recrutement local d'éosinophiles et de macrophages • Survenue quelques heures après de phase inflammatoire d'expression clinique inconstante
<p align="center">AUTRES MECANISMES</p>	<p>Physiopathologie de l'ECZEMA DE CONTACT :</p> <ul style="list-style-type: none"> • REACTION D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE A MEDIATION CELLULAIRE (TYPE IV) vis-à-vis d'une petite molécule de type haptène, qui met en jeu une phase effectrice cytotoxique, où interviennent principalement les lymphocytes T CD8 • Elle comporte 2 étapes : <ul style="list-style-type: none"> – Sensibilisation : un 1^{er} contact allergène avec la peau entraîne une sensibilisation de lymphocytes T spécifiques de façon asymptomatique – Révélation : lors d'un contact ultérieur avec l'antigène, les lymphocytes T spécifiques sont activés et entraînent une réaction allergique de contact à type d'eczéma (en 24/48 h) <p>Physiopathologie de la DERMATITE ATOPIQUE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elle associe 2 mécanismes : <ul style="list-style-type: none"> – Hypersensibilité immédiate à médiation de type IgE – Hypersensibilité retardée cutanée (où l'allergène protéique présenté par les cellules de Langerhans de la peau aux lymphocytes T est en quelque sorte " concentré " par la présence d'IgE à la surface de ces cellules)

D DEFINITIONS

ALLERGIE	<ul style="list-style-type: none"> • MANIFESTATIONS CLINIQUES QUE DEVELOPPENT LES PATIENTS SENSIBILISES A UN ALLERGENE • Un patient sensibilisé peut toutefois rester totalement asymptomatique
ATOPIE	<ul style="list-style-type: none"> • APTITUDE DE CERTAINS INDIVIDUS A DEVELOPPER UNE REACTION D'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE VIS-A-VIS D'ALLERGENES COMMUNS DE L'ENVIRONNEMENT : • En pratique, l'atopie se traduit par : <ul style="list-style-type: none"> – Des TAUX D'IgE SPECIFIQUES ELEVES – Et/ou un ou plusieurs tests cutanés positifs pour divers allergènes • Par extension, on utilise le terme d'atopie pour désigner les individus développant de manière itérative les différentes manifestations du spectre de l'allergie (eczéma, rhinite, asthme)
TERRAIN ATOPIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Le terme de terrain atopique fait référence à la TRANSMISSION HEREDITAIRE DE CETTE ATOPIE
ALLERGENE	<ul style="list-style-type: none"> • Substance ANTIGENIQUE : <ul style="list-style-type: none"> – Présente dans l'environnement – CAPABLE D'INDUIRE UNE REPONSE IMMUNITAIRE EXAGEREE – Faisant intervenir les IgE (hypersensibilité immédiate de type I) – Chez les INDIVIDUS GENETIQUEMENT PREDISPOSES • Composition biochimique : protéine ou glycoprotéine (principalement protéines très conservées au cours de l'évolution des espèces, comme les protéines enzymatiques)

E EPIDEMIOLOGIE, FACTEURS FAVORISANTS, EVOLUTION

EPIDEMIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none">• 20% des populations occidentales• 1 français sur 4 a été, est ou sera allergique à une période ou l'autre de sa vie• Cette proportion est certainement sous-estimée :<ul style="list-style-type: none">– Par une absence de diagnostic ou de suivi dans de nombreux cas– Par une non comptabilisation de certaines manifestations allergiques• Quelques chiffres :<ul style="list-style-type: none">– Asthme : 3 millions en France, plus de 150 millions dans le monde– Rhinites et/ou conjonctivites : 30 millions en France– Eczéma : 10 à 20% des enfants (variabilité inter-régions)• PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE :<ul style="list-style-type: none">– Consultations répétées– Consommation médicamenteuse– Impact des manifestations cliniques sur la qualité de vie
FACTEURS FAVORISANTS	ENVIRONNEMENT <ul style="list-style-type: none">• Une CONCENTRATION ELEVÉE D'ALLERGENES ATMOSPHERIQUES AU COURS DE LA PETITE ENFANCE AUGMENTE L'INCIDENCE DES MALADIES ALLERGIQUES :<ul style="list-style-type: none">– Une augmentation de la susceptibilité chez les enfants nés pendant la période pollinique– Une fréquence plus élevée chez les enfants vivant dans des intérieurs à forte concentration en acariens• Le mode de vie des pays développés favorise la survenue de manifestations allergiques :<ul style="list-style-type: none">– Exposition aux POLLUANTS DOMESTIQUES (tabagisme) et atmosphériques (particules de gazole)– DIMINUTION DE LA PRESSION INFECTIEUSE– MODIFICATIONS NUTRITIONNELLES susceptibles de modifier la flore intestinale dès les premières semaines de vie– Facteurs protecteurs : famille nombreuse, vie à la campagne, proximité des animaux, consommation de lait cru, faible utilisation des antibiotiques dans la petite enfance

	AGE	<ul style="list-style-type: none"> • TOUTE SENSIBILISATION ALLERGIQUE DANS L'ENFANCE EST PREDICTIVE DE MANIFESTATIONS CLINIQUES PLUS TARD DANS LA VIE liées à une augmentation de la production d'anticorps IgE contre les allergènes environnementaux en question • L'âge est un facteur de modification : <ul style="list-style-type: none"> - De la fréquence des manifestations allergiques - De la nature des organes cibles
	GENETIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Ainsi, certaines allergies sont plus fréquentes à certains âges : <ul style="list-style-type: none"> - Allergies alimentaires : plus fréquentes chez le nouveau-né (intolérance aux protéines du lait de vache) et les nourrissons (albumine de l'œuf, soja...) - Allergies respiratoires : chez l'enfant plus âgé ou l'adulte - Allergies cutanées, eczéma : fréquentes chez les nourrissons et les jeunes enfants - Asthme : débute chez l'enfant avec résolution à l'adolescence ou passage à la chronicité - Rhinites allergiques : plus tardives, chez l'adolescent ou l'adulte jeune • L'atopie est définie par une prédisposition personnelle ou familiale à développer au cours de la vie différentes manifestations cliniques allergiques associées à une augmentation d'anticorps IgE dirigés contre l'allergène • CERTAINS GENES (GENES POLYMORPHIQUES CANDIDATS) PRESENTENT DES ALLELES ASSOCIES A DES MANIFESTATIONS ATOPIQUES ET/OU DES TAUX D'IGE SERIQUES ELEVES : <ul style="list-style-type: none"> - Les gènes HLA (assurant la présentation des allergènes aux lymphocytes T CD4) - La chaîne b pour le récepteur de haute affinité pour les IgE - L'IL4 - Le récepteur bêta-adrénérique - Le TNF - Le CD14 (récepteur de haute affinité pour les lipopolysaccharides)
EVOLUTION		<p>Le mode évolutif présente les caractéristiques générales suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • MALADIES CHRONIQUES • EVOLUANT PAR POUSSEES • Guérison variable dans des délais longs (certaines affections pouvant persister tout au long de la vie) • Certaines manifestations comme le CHOC ANAPHYLACTIQUE OU L'ŒDEME DE QUINCKE POUVANT ETRE FATALES <p>Le MODE EVOLUTIF EST VARIABLE selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le type de pathologie atopique • L'existence d'un ou de plusieurs allergènes incriminés • L'environnement • L'âge • L'existence d'éventuelles prédispositions génétiques • Les traitements : <ul style="list-style-type: none"> - Le respect des règles hygiéno-diététiques - Le traitement des crises - L'existence d'un traitement de fond - La désensibilisation : type, mode et efficacité

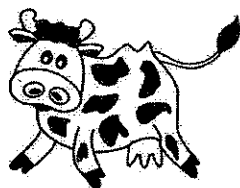
F ALLERGENES

1 GENERALITES	
DENOMINATION	<ul style="list-style-type: none"> • Nomenclature précise : <ul style="list-style-type: none"> – GENRE : 3 premières lettres (Der pour les acariens de type Dermatophagoïdes, Fel pour le chat...) – ESPECE : 4^{ème} lettre (d pour domesticus ou domestique...) – NUMERO DE PURIFICATION : chiffre
CATEGORIES D'ALLERGENES	<ul style="list-style-type: none"> • PNEUMALLERGENES : INHALES • TROPHALLERGENES : INGERES • ALLERGENES TRANSCUTANES • ALLERGENES MEDICAMENTEUX • ALLERGENES PROFESSIONNELS • VENINS
EPIDEMIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Les allergènes le plus souvent en cause sont : <ul style="list-style-type: none"> – Les pollens : graminées, herbacées et arbres comme le bouleau, le chêne, l'olivier, le cyprès... – Les acariens : dermatophagoïdes – Les animaux domestiques : chat, chien, cheval... – Les aliments : lait, œuf, arachide, fruits exotiques... – Les venins d'hyménoptères : abeille, guêpe, frelon...

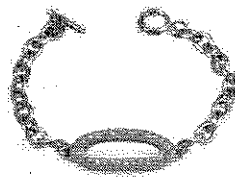
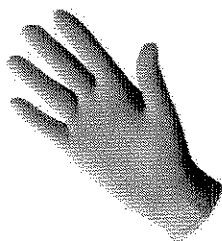
2 PNEUMALLERGENES (INHALES)	
CATEGORIES DE PNEUMALLERGENES	<p>PNEUMALLERGENES SAISONNIERS (OU INTERMITTENTS) : POLLENS (ou certaines moisissures) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le type de pollens est variable selon les saisons : <ul style="list-style-type: none"> – De l'été à l'automne : graminées (ivraie, phléole, dactyle) – De l'hiver au printemps : arbres (bouleau, aulne, chêne) – Au printemps : herbacés (ambrosies) • Les CALENDRIERS POLLINIQUES : <ul style="list-style-type: none"> – Ils varient d'une région à l'autre et d'une saison à l'autre – Ils permettent au médecin : <ul style="list-style-type: none"> × De rechercher l'allergène responsable de manifestations allergiques × De conseiller les patients <p>PNEUMALLERGENES PER-ANNUELS (OU PERMANENTS) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les ACARIENS : <i>Dermatophagoides pteronissinus</i>, <i>Dermatophagoides farinæ</i> • Les pneumallergènes d'ANIMAUX DOMESTIQUES : chats, chiens, oiseaux... • Les BLATTES • Les pneumallergènes commensaux : <ul style="list-style-type: none"> – Bactéries – Champignons opportunistes (<i>Aspergillus</i>), non opportunistes (<i>Trichophyton</i>), moisissures (<i>Alternaria</i>, <i>Cladosporium</i>)
MANIFESTATIONS CLINIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte ORL : <ul style="list-style-type: none"> – Rhinite (pneumallergènes de grande taille > 10 µ) – Sinusite (pneumallergènes de grande taille > 10 µ) • Atteintes pulmonaires : <ul style="list-style-type: none"> – Asthme (pneumallergènes de taille moyenne < 10 µ) – Alvéolite (pneumallergènes de petite taille < 2 µ) • Atteintes oculaires : <ul style="list-style-type: none"> – Conjonctivite (pneumallergènes de grande taille > 10 µ)

3	TROPHALLERGENES (INGERES)	
EPIDEMIOLOGIE DES TROPHALLERGENES		<ul style="list-style-type: none"> • Prévalence des trophallergènes : <ul style="list-style-type: none"> - 30-50% des enfants atteints de dermatite atopique - 20% des adultes allergiques - 10% des chocs anaphylactiques 2-8% des asthmes • 2 MECANISMES de l'allergie : <ul style="list-style-type: none"> - Mécanisme IgE-DEPENDANT - HISTAMINO-LIBERATION SANS INTERVENTION PAR LES IgE (simple passage systémique des médiateurs à partir de la lumière intestinale) : - Aliments riches en histamine - Histamino-libérateurs : chocolat, fraise... • Manifestations systémiques : <ul style="list-style-type: none"> - Fréquentes chez l'enfant (urticaire) - Peuvent être graves (œdème de Quincke) voire mortelles (choc) chez l'adulte • ALLERGIE CROISEE ENTRE TROPHALLERGENES ET PNEUMALLERGENES : <ul style="list-style-type: none"> - Présente chez l'enfant comme chez l'adulte - Plus fréquente chez les patients polysensibilisés ou due à d'importantes similitudes antigéniques entre des agents de natures différentes : - Pollens de bouleau et pomme - Pollens de graminées et céleri, coriandre, persil - Latex et kiwi, banane, noix, châtaigne, avocat - Acariens et mollusques (escargots), blattes et crustacés (crevettes)
	ENFANT	<ul style="list-style-type: none"> • Facteurs influençant la sensibilisation : <ul style="list-style-type: none"> - Allaitement maternel : il ne semble pas modifier le futur de l'enfant atopique (en terme de survenue des manifestations cliniques) - Régime alimentaire de la femme allaitante : il n'a que peu d'influence sur la survenue des maladies allergiques chez l'enfant - Antécédents atopiques familiaux : il est alors conseillé chez le nourrisson de ne pas diversifier trop tôt l'alimentation • Mécanismes de l'allergie : <ul style="list-style-type: none"> - IgE-dépendant le plus fréquemment • Allergènes : <ul style="list-style-type: none"> - AVANT L'AGE DE 1 AN : - PROTEINES DU LAIT DE VACHE - ŒUF - ENTRE 1 ET 5 ANS : - LAIT - ŒUF (ALBUMINE) - FARINE - CACAHUETE (ARACHIDE) • Manifestations cliniques : <ul style="list-style-type: none"> - Cutanées - Digestives
	ADULTE	<ul style="list-style-type: none"> • Allergènes : <ul style="list-style-type: none"> - ANIMAUX : - ŒUFS - POISSONS DE MER - CRUSTACES, MOULES, HUITRES - VEGETAUX : - CEREALES : farines, cacahuètes, noix, amandes - Drupacées : pomme, pêche, abricot - Ombellifères : carotte, céleri • Manifestations cliniques : <ul style="list-style-type: none"> - Cutanéomuqueuses 80% - Digestives 5% - Chocs 5% - Respiratoires - Oculaires

	minutes ou dizaines de minutes)
	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic difficile : <ul style="list-style-type: none"> – MANIFESTATIONS DIGESTIVES ISOLEES CHEZ L'ENFANT : – Vomissements – Diarrhée chronique – Retard staturopondéral



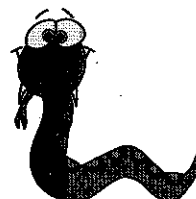
4 ALLERGENES TRANSCUTANES		
ECZEMA DE CONTACT	Professionnels Atteinte des mains	<ul style="list-style-type: none"> • Coiffeurs : paraphénylène-diamine (teinture) • Infirmières : antiseptiques iodés, antibiotiques, latex (gants), anesthésiques • Métiers du bâtiment : sels de chrome (dans le ciment) • Horticulteurs : primevère
	Cosmétiques Atteinte du visage	<ul style="list-style-type: none"> • Paraphénylène-diamine des teintures capillaires • Parfums • Formaldéhyde (vernis à ongles) • Baume du Pérou (rouge à lèvres, crème Nivea®)
	Vestimentaires	<ul style="list-style-type: none"> • Nickel (bijoux, bracelet de montre...) • Cuir (sels de chrome) • Caoutchouc
	Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> • Colophane (sparadraps) • Mercure (antiseptiques) • Néomycine
	Photo-allergènes	<ul style="list-style-type: none"> • Gels à base d'AINS • Sulfamides, phénothiazines
URTICAIRE	Piqûres d'hyménoptères	<ul style="list-style-type: none"> • Hyménoptères : guêpes, frelons, abeilles • Risque de choc anaphylactique
	Urticaire de contact	<ul style="list-style-type: none"> • Orties, méduses, produits industriels...



5 ALLERGENES MEDICAMENTEUX	
PHYSIOPATHOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> Les ANTIBIOTIQUES (B-LACTAMINES) surtout) sont les principales classes thérapeutiques concernées Les mécanismes sont multiplés et variés correspondant à tous les types de réactions immunologiques de Gell et Coombs La plupart du temps, les métabolites sont inconnus et parfois plusieurs mécanismes allergiques interviennent (types I et IV par exemple) et s'associent à d'autres mécanismes, volontiers « toxiques ». Ils dépendent à la fois du médicament et de l'hôte
FACTEURS DE RISQUE	<p>Facteurs liés au médicament :</p> <ul style="list-style-type: none"> La fréquence des réactions sera d'autant plus élevée que : <ul style="list-style-type: none"> Le médicament à l'état natif aura un poids moléculaire supérieur à 1.000 Daltons (sérum hétérologue, chymopapaïne) L'administration du médicament est intermittente est répétée L'administration se fait par voie parentérale <p>Facteurs liés à l'hôte :</p> <ul style="list-style-type: none"> Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes (65-70% pour 30-35%) Les enfants sont moins souvent atteints que les adultes L'atopie ne constitue pas un facteur de risque
MANIFESTATIONS CLINIQUES	<p>Manifestations orientant plutôt vers un mécanisme IgE-dépendant :</p> <ul style="list-style-type: none"> Survenant de quelques minutes à 6 heures après l'exposition au médicament Plusieurs manifestations cliniques étant volontiers associées : <ul style="list-style-type: none"> CHOC ANAPHYLACTIQUE URTICAIRE AIGUE Angio-œdème, œdème laryngé Rhinite, conjonctivite, asthme Le plus souvent, le médicament aura été administré auparavant sans réaction <p>A part, les manifestations orientant plutôt vers d'autres mécanismes physiopathologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> Cutanées : érythème maculo-papuleux, purpura, eczéma, syndrome de Steven-Johnson, érythème polymorphe Manifestations respiratoires : alvéolite allergique, infiltrats labiles. Atteintes hépatiques : hépatite cytolytique ou cholestatique Cytopénies médicamenteuses : toutes les lignées sanguines peuvent être atteintes : agranulocytose, thrombopénie, anémie hémolytique Atteintes rénales : néphrite interstitielle, glomérulonéphrite, syndrome néphrotique Lymphadénopathie bénigne Lupus induit Manifestations neurologiques : polyradiculonévrite ou méningite. Maladies sériques décrites avec l'utilisation de protéines hétérologues ou avec certains antibiotiques (céphalosporines de 1^{ère} génération) Fièvre isolée : la fièvre d'origine médicamenteuse reste un diagnostic d'élimination
DIAGNOSTIC PAR IMPUTABILITE	<ul style="list-style-type: none"> Analyse du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement indésirable <p>ESTIMATION DU CARACTERE IATROGENE :</p> <ul style="list-style-type: none"> Score d'imputabilité intrinsèque : établit une relation de cause à effet entre le traitement et la clinique. Il repose sur 7 critères, répartis en 2 groupes : <ul style="list-style-type: none"> → 3 critères chronologiques (c) : délai de survenue de l'événement indésirable par rapport à la prise du traitement compatible, régression des symptômes à l'arrêt du traitement, réapparition des symptômes lors de la reprise du traitement → 4 critères sémiologiques (s) : existence d'une explication pharmacologique, absence de diagnostics différentiels (ou d'autres explications possibles), existence d'explorations paracliniques prouvant la cause médicamenteuse, existence de facteurs favorisants L'association de ces critères dans des tables de décisions donne un score d'imputabilité intrinsèque variable de 0 (incompatible) à 4 (imputabilité très vraisemblable) Score d'imputabilité extrinsèque : effet connu dans la littérature du médicament sur la sémiologie rapportée. Cotation de 0 (effet tout à fait nouveau après recherche exhaustive) à 3 (effet notoire, rapporté par le Vidal® ou le dictionnaire des médicaments)

6 ALLERGENES PROFESSIONNELS		
PRINCIPAUX ALLERGENES	Personnels de santé	• LATEX
	Boulangers	• FARINE DE BLE
	Coiffeurs	• Persulfates alcalins, séricine, colorants
	Agents de nettoyage	• Aldéhydes
	Menuisiers	• Poussières de bois • Polyuréthanes : vernis
	Industrie agroalimentaire	• Acariens
	Carrossiers	• Polyuréthanes : peintures
	Industrie pharmaceutique	• Antibiotiques : pénicilline, céphalosporines, macrolides, lors de la fabrication ou du conditionnement
	Fonderies	• Aluminium : électrolyse, fabrication de sels d'aluminium
	Industrie du textile	• Textiles : coton, lin, chanvre, soie, colorants
	Industries tertiaires	• SULFITES : fabrication de pâte à papier, développement photographique, traitement industriel de l'eau, teintureries, blanchisseries, industrie alimentaire, industrie pharmaceutique


7 VENINS	
EPIDEMIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> Les venins sont très allergisants : <ul style="list-style-type: none"> HYMENOPTERES (guêpes, abeilles, frelons) Serpents 20% de la population est sensibilisée (présence d'IgE spécifiques sériques), mais tous les sujets sensibilisés ne font pas de manifestations allergiques systémiques Le RISQUE ESSENTIEL est la survenue d'un ŒDEME DE QUINCKE OU D'UN CHOC ANAPHYLACTIQUE
MANIFESTATIONS CLINIQUES	<ul style="list-style-type: none"> Cutanées : <ul style="list-style-type: none"> ERYTHEME ASSOCIE A UN ŒDEME SUPERIEUR A 8 CM AU POINT DE PIQURE (atteinte du segment de membre non piqué) Survenant 1 à 2 heures après la piqûre Atteignant son maximum à 24-48 heures Disparaissant en 1 semaine environ Cette réaction est à distinguer de la réaction non allergique locale au point de piqûre (apparition immédiate, petite taille, disparaissant plus rapidement) Systémiques : <ul style="list-style-type: none"> Urticaire Œdème de Quincke Choc anaphylactique

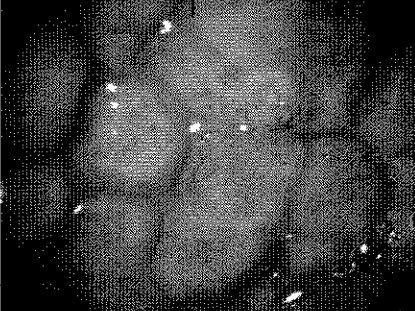


G MANIFESTATIONS CLINIQUES

1 DIAGNOSTIC GENERAL									
MANIFESTATIONS CLINIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • SYSTEMIQUES : <ul style="list-style-type: none"> – ŒDEME FACIAL, ŒDEME DE QUINCKE – CHOC ANAPHYLACTIQUE • LOCALISEES dans des organes cibles : <ul style="list-style-type: none"> – Œil : conjonctivite allergique – Tube digestif : vomissements, diarrhée, colite, rectite, syndrome oral (prurit, œdème des lèvres et du palais) – Peau : angio-œdème, urticaire, eczéma de contact, dermatite atopique – Nez : rhinite, sinusite – Larynx : spasme laryngé, souvent dans le contexte d'une manifestation systémique – Bronche : asthme – Poumon : alvéolite allergique extrinsèque 								
CONTEXTE	<p>Des SIGNES D'ACCOMPAGNEMENT sont à rechercher à l'interrogatoire pour conforter le diagnostic :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurit • Chronologie : <ul style="list-style-type: none"> – MALADIE CHRONIQUE EVOLUANT PAR POUSSEES (favorisées par l'environnement et le stress) – Débutant souvent dans la petite enfance • Survenue des symptômes : <ul style="list-style-type: none"> – QUELQUES MINUTES (phase aiguë), plus rarement quelques heures (phase inflammatoire), APRES L'EXPOSITION A L'ALLERGENE – Non influencée par la quantité d'allergène (de faibles quantités suffisent) • HISTOIRE PERSONNELLE ET FAMILIALE D'ATOPIE (1/3 des enfants nés de mère atopique sont eux-mêmes atopiques) 								
2 ŒDEME DE QUINCKE									
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Il s'agit d'une urticaire profonde ou angio-œdème • Tuméfaction sous-cutanée ferme, blanchâtre (ou rose), mal limitée, non prurigineuse, mais accompagnée d'une sensation de tension (+/- associée à de l'urticaire superficielle) • Sièges préférentiels : paupières, lèvres, organes génitaux externes et muqueuse bucco-pharyngée <div data-bbox="630 1218 1063 1362"> </div> <ul style="list-style-type: none"> • Parfois annonciateur d'un CHOC ANAPHYLACTIQUE <ul style="list-style-type: none"> – Risque de l'atteinte bucco-pharyngée : dysphagie, dysphonie, ASPHYXIE PAR ŒDEME GLOTTIQUE 								
TRAITEMENT	<table> <tr> <td>Mesures systématiques</td><td> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement étiologique • Traitement préventif : éviction du FACTEUR DECLANCHANT </td></tr> <tr> <td>Pas de gêne respiratoire ni choc</td><td> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-H1 IV avec relais <i>per os</i> pendant 10 jours • Surveillance (à domicile) 24 heures </td></tr> <tr> <td>Gêne respiratoire sans choc</td><td> <ul style="list-style-type: none"> • Urgence médicale : appel du SAMU/transport médicalisé • Mise en condition : position demi-assise, LIBERATION DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES • ADRENALINE IM ou IV si possible • Anti-H1 IV • CORTICOIDES IV </td></tr> <tr> <td>Gêne respiratoire avec choc</td><td> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement identique • Transfert en réanimation • Mise en condition : oxygénothérapie nasale voire intubation + ventilation si besoin • Adrénaline IV à renouveler si besoin • Poursuite du remplissage, expansion volémique par macromolécules </td></tr> </table>	Mesures systématiques	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement étiologique • Traitement préventif : éviction du FACTEUR DECLANCHANT 	Pas de gêne respiratoire ni choc	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-H1 IV avec relais <i>per os</i> pendant 10 jours • Surveillance (à domicile) 24 heures 	Gêne respiratoire sans choc	<ul style="list-style-type: none"> • Urgence médicale : appel du SAMU/transport médicalisé • Mise en condition : position demi-assise, LIBERATION DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES • ADRENALINE IM ou IV si possible • Anti-H1 IV • CORTICOIDES IV 	Gêne respiratoire avec choc	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement identique • Transfert en réanimation • Mise en condition : oxygénothérapie nasale voire intubation + ventilation si besoin • Adrénaline IV à renouveler si besoin • Poursuite du remplissage, expansion volémique par macromolécules
Mesures systématiques	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement étiologique • Traitement préventif : éviction du FACTEUR DECLANCHANT 								
Pas de gêne respiratoire ni choc	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-H1 IV avec relais <i>per os</i> pendant 10 jours • Surveillance (à domicile) 24 heures 								
Gêne respiratoire sans choc	<ul style="list-style-type: none"> • Urgence médicale : appel du SAMU/transport médicalisé • Mise en condition : position demi-assise, LIBERATION DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES • ADRENALINE IM ou IV si possible • Anti-H1 IV • CORTICOIDES IV 								
Gêne respiratoire avec choc	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement identique • Transfert en réanimation • Mise en condition : oxygénothérapie nasale voire intubation + ventilation si besoin • Adrénaline IV à renouveler si besoin • Poursuite du remplissage, expansion volémique par macromolécules 								

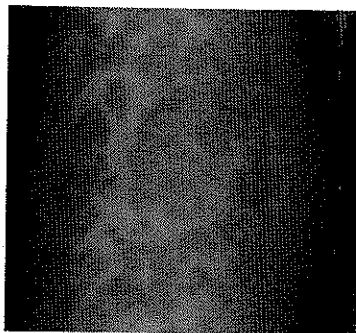
3 CHOC ANAPHYLACTIQUE		
PHYSIOPATHOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Libération brutale et importante de médiateurs comme l'HISTAMINE par les mastocytes • VASODILATATION responsable d'un collapsus cardiovasculaire • BRONCHOCONSTRICTION • Augmentation de la perméabilité capillaire entraînant un œdème 	
CLINIQUE	Terrain	<ul style="list-style-type: none"> • Début brutal dans les minutes après l'introduction de l'allergène, chez un sujet déjà sensibilisé
	Signes de choc	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotension avec différentielle pincée, tachycardie ; polypnée • Pâleur cutanée et marbrures • Troubles de conscience • Oligurie
	Origine anaphylactique	<ul style="list-style-type: none"> • Cutané : prurit, urticaire, œdème de Quincke • Digestif (vomissements, diarrhée) • Pulmonaire : dyspnée asthmatiforme
ETIOLOGIES	<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments (pénicillines, produits de contraste iodés, anesthésiques...) ou latex • Piqûres d'hyménoptères et morsures de serpents • Aliments : lait, œuf, arachide sont le plus souvent en cause chez l'enfant ; crustacés, céleri, fruits exotiques sont les plus fréquents chez l'adulte • Antigènes parasitaires, dans le cadre de complications d'une maladie parasitaire (échinococcose, par exemple) 	
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Urgence vitale • A domicile : injection IM par stylo auto-injecteur (Anapen®) de 0.30 mg d'adrénaline puis contacter le SMUR pour transport médicalisé urgent • A l'arrivée du SMUR : <ul style="list-style-type: none"> – Pose d'une voie d'abord veineuse – Expansion volémique importante pour lutter contre la vasoplégie (cristalloïdes 500 cc en 15-20 min) – Si pas de kit d'injection d'adrénaline, ou si échec : bolus d'adrénaline (1 mg dans 1 mL à mélanger avec 9 mL de NaCl) et injecter 0.1 mg en IV toutes les 2-3 minutes jusqu'à obtenir une hémodynamique satisfaisante • Mesures associées : corticothérapie 1 mg/kg en IV lente, anti-H1 (Polaramine® 2 ampoules en IV lente) • OXYGENOTHERAPIE nasale à fort débit, VOIRE INTUBATION (si absence d'amélioration) • Transfert en REANIMATION pour surveillance 	

4 ŒIL CONJONCTIVITE ALLERGIQUE	
SIGNES FONCTIONNELS	<ul style="list-style-type: none"> • Terrain atopique ou allergique connu • Notion d'une rhinite les jours précédents • Atteinte BILATERALE et SAISONNIERE • Symptomatologie : <ul style="list-style-type: none"> – PRURIT – CHEMOSIS (œdème conjonctival) • Larmolement clair
SIGNES CLINIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperhémie conjonctivale 

	<ul style="list-style-type: none"> • Œdème conjonctival • SECRETIONS • PAPILLES sur la conjonctive tarsale supérieure (petites élévations de la conjonctive, centrées par un vaisseau donnant un aspect grenu et bourgeonnant) 
	<ul style="list-style-type: none"> • Cornée : test à la fluorescéine négatif • Chambre antérieure calme • Tension intraoculaire normale – Un bilan allergique tentera de mettre en évidence l'allergène et le type d'hypersensibilité mis en jeu
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement local : <ul style="list-style-type: none"> – Elimination des sécrétions avec une solution de lavage – COLLYRE ANTI-ALLERGIQUE : <ul style="list-style-type: none"> × Phase aiguë : collyre antihistaminique voire corticoïdes locaux dans les cas sévères × Traitement de fond : anti-dégranulants mastocytaires • Traitement général : <ul style="list-style-type: none"> – EVICION de l'allergène – Désensibilisation

5 TUBE DIGESTIF VOMISSEMENTS, DIARRHÉE, COLITE, RECTITE		
MANIFESTATIONS CLINIQUES	Les formes cliniques très variées peuvent se regrouper par tranches d'âges :	
	<ul style="list-style-type: none"> • NOURRISSON : <ul style="list-style-type: none"> – VOMISSEMENTS – DIARRHÉES • Enfant : <ul style="list-style-type: none"> – Douleurs abdominales de courte durée – Ballonnements – Diarrhées – Autres manifestations de type allergique fréquemment associées • Adulte : manifestations variables à type : <ul style="list-style-type: none"> – SYNDROME ORAL : prurit, œdème des lèvres et du palais – Accélération du transit digestif provoquant diarrhées et nausées – Douleurs abdominales vagues, diffuses – MANIFESTATIONS GÉNÉRALES : fatigue et amaigrissement – Colites encore dénommées urticaires coliques associées à des spasmes – Rectites 	
CAS DE L'ALLERGIE AUX PROTEINES DE LAIT DE VACHE	PHYSIOPATHOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie de type I (anaphylactique) ou de type IV (à médiation cellulaire) dans la classification de Gell et Coombs • Toutes les protéines du lait de vache (PLV) sont potentiellement allergisantes : la BETA-LACTOGLOBULINE (la plus fréquente), la caséine, l'alpha-lactalbumine, la lactoferrine et la sérum-albumine • Rarement secondaire à une diarrhée sévère chez un nourrisson < 3 mois

	CLINIQUE	<p>Anamnèse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Notion d'atopie familiale • ECZEMA • REACTION A UNE 1^{ERE} INGESTION DE LAIT • Notion d'un biberon de lait artificiel au cours d'un allaitement maternel • Diarrhée sévère chez un nourrisson < 3 mois <p>La symptomatologie débute classiquement lors du sevrage au lait maternel :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Manifestations aiguës (allergie de type I) : 20% des cas : <ul style="list-style-type: none"> – VOMISSEMENTS – DIARRHÉE – URTICAIRE ou éruption non spécifique – Dyspnée parfois sifflante • Manifestations chroniques (allergie de type IV) : 80% des cas : <ul style="list-style-type: none"> – CASSURE DE LA COURBE DE POIDS – DIARRHÉE CHRONIQUE – COLIQUES – ANOREXIE – Rectorragies par colite hémorragique
	PARACLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • EPREUVE D'EXCLUSION-REINTRODUCTION (après plus de 3 mois d'exclusion) • Souvent hyperéosinophilie • Elévation des IgE totales et spécifiques des PLV • Prick tests
	TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • EXCLUSION DES PLV, BŒUF, SOJA, HYDROLYSATS DE PLV • ACQUISITION DE LA TOLERANCE AUX PLV VERS 18 MOIS • Souvent terrain allergique par la suite • Traitement à poursuivre pendant 12 à 15 mois avant l'EPREUVE DE REINTRODUCTION QUI SERA FAITE EN HOPITAL DE JOUR, à doses progressives, sous perfusion en prévision d'un choc éventuel lors de la réintroduction • Epreuve à répéter en cas d'échec, 6 à 12 mois plus tard

PEAU ANGIO-ŒDEME, URTICAIRE ECZEMA DE CONTACT. DERMATITE ATOPIQUE (Cf. chapitre concerné)	
6	
URTICAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • URTICAIRE SUPERFICIELLE : <ul style="list-style-type: none"> – Papules œdémateuses confluentes (plaques) – Erythémateuses ou roses – A limites nettes – Prurigineuses – Fugaces (moins de 24 heures) – Migratrices (nombre, taille, topographie des papules variable) 

	<ul style="list-style-type: none"> • URTICAIRE PROFONDE ou angio-cedème (CEDEME DE QUINCKE) : <ul style="list-style-type: none"> - Tuméfaction sous-cutanée ferme, blanchâtre (ou rose) - Mal limitée - Non prurigineuse mais plutôt sensation de tension • Sièges préférentiels : paupières, lèvres, organes génitaux externes et muqueuse bucco-pharyngée (⇒ risque d'asphyxie par œdème glottique) 			
ECZEMA DE CONTACT	<p><u>Interrogatoire</u></p> <p><u>Lésion cutanée d'eczéma aigu :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lésion élémentaire évoluant en 4 phases : <ul style="list-style-type: none"> - ERYTHEMATEUSE ± œdémateuse - VESICULEUSE - SUIFANTE - CROUTEUSE et desquamative • Lésions très PRURIGINEUSES se regroupant en formant des nappes mal limitées à contours émettés <p><u>Argument en faveur d'une allergie de contact :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TOPOGRAPHIE initiale : superposable à la zone de contact avec l'allergène (sauf en cas d'allergène manuporté ou aéroporté) • CHRONOLOGIE : délai d'apparition de 24 h à 4-5 jours après contact avec l'allergène • EVOLUTION : par POUSSEES au gré des contacts avec l'allergène 			
DERMATITE ATOPIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic clinique (les examens complémentaires sont inutiles au diagnostic positif) • Aspects cliniques variables en fonction de l'âge • Le diagnostic de dermatite atopique est posé devant la présence de : 3 CRITERES MAJEURS + 3 CRITERES MINEURS 			
	Critères diagnostiques	Critères majeurs	1	PRURIT
			2	Aspect et distribution typiques : <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte du VISAGE ET DES CONVEXITES CHEZ LE NOURRISSON • LICHENIFICATION DES PLIS CHEZ L'ADULTE
			3	EVOLUTION CHRONIQUE ou RECIDIVANTE
			4	HISTOIRE PERSONNELLE ou FAMILIALE D'ATOPIE : <ul style="list-style-type: none"> • Dermatite atopique • Asthme • Rhinite allergique • Conjonctivite allergique
	Critères mineurs		1	Xérose/ichtyose/hyperstriation des paumes
			2	Pâleur du visage/pigmentation péri-orbitaire
			3	Double repli palpébral inférieur (Dennie-Morgan)
			4	<i>Pityriasis alba</i> (eczématides achromiantes)
			5	Kératose pileaire
			6	Conjonctivite récurrente/cataracte/kératocône
			7	Prurit à la transpiration/intolérance à la laine et aux solvants des lipides
			8	Dermographisme blanc
			9	Eosinophilie
			10	Hyper-IgE

6	VOIES RESPIRATOIRES(Cf. chapitre concerné)
MANIFESTATIONS ALLERGIQUES RESPIRATOIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Nez : rhinite, sinusite • Larynx : spasme laryngé • Bronche : asthme • Poumon : alvéolite allergique extrinsèque

ITEM 113

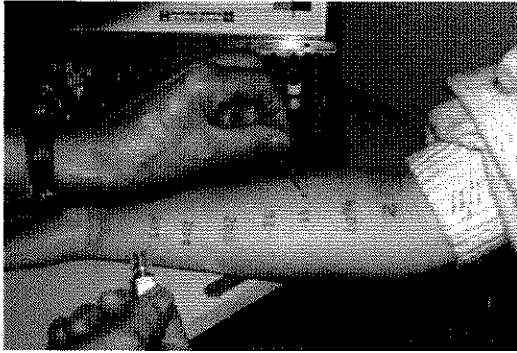
H PROCEDURES DIAGNOSTIQUES

1	DEMARCHE DIAGNOSTIQUE
LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE EST CONSTITUEE DE PLUSIEURS ETAPES :	
<ul style="list-style-type: none"> • SUSPICION D'ALLERGIE • DIAGNOSTIC DE MALADIE ATOPIQUE : <ul style="list-style-type: none"> – MANIFESTATIONS CLINIQUES ATOPIQUES – CONTEXTE ATOPIQUE • INTERROGATOIRE POUR IMPUTATION DE L'ALLERGENE • EXAMEN CLINIQUE COMPLET • EXAMENS COMPLEMENTAIRES : <ul style="list-style-type: none"> – ALLERGOLOGIQUES – NON ALLERGOLOGIQUES 	
DIAGNOSTIC DE MALADIE ATOPIQUE Allergie de type hypersensibilité immédiate IgE-dépendante	MANIFESTATIONS CLINIQUES ATOPIQUES <ul style="list-style-type: none"> • SYSTEMIQUES : <ul style="list-style-type: none"> – Œdème facial, ŒDEME DE QUINCKE – CHOC ANAPHYLACTIQUE • LOCALISEES dans des organes cibles : <ul style="list-style-type: none"> – Œil : CONJONCTIVITE allergique – Tube digestif : vomissements, diarrhée, colite, rectite, syndrome oral (prurit, œdème des lèvres et du palais) – Peau : angio-œdème, URTICAIRE, ECZEMA DE CONTACT, DERMATITE ATOPIQUE – Nez : RHINITE, sinusite – Larynx : spasme laryngé, souvent dans le contexte d'une manifestation systémique – Bronche : ASTHME – Poumon : alvéolite allergique extrinsèque
	CONTEXTE ATOPIQUE <p>Des signes d'accompagnement sont à rechercher à l'interrogatoire pour conforter le diagnostic :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prurit • Chronologie : <ul style="list-style-type: none"> – MALADIE CHRONIQUE EVOLUANT PAR POUSSEES (favorisées par l'environnement et le stress) – Débutant souvent dans la petite enfance • Survenue des SYMPTOMES : <ul style="list-style-type: none"> – QUELQUES MINUTES (phase aiguë), plus rarement quelques heures (phase inflammatoire), APRES L'EXPOSITION A L'ALLERGENE – Non influencée par la quantité d'allergène (de faibles quantités suffisent) • HISTOIRE PERSONNELLE ET FAMILIALE D'ATOPIE (1/3 des enfants nés de mère atopique sont eux-mêmes atopiques)

<p align="center">INTERROGATOIRE</p> <p align="center">IMPUTATION DE L'ALLERGENE</p>	<p>Déroulement de l'interrogatoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnèse familiale : <ul style="list-style-type: none"> – Révèle un TERRAIN ATOPIQUE – Permet une prise en charge globale des membres atteints dans la famille • IDENTIFICATION PRECISE DE TOUTES LES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES (actuelles et anciennes) : <ul style="list-style-type: none"> – Type : systémique ou atteinte d'organes – Signes de gravité : <ul style="list-style-type: none"> × Durée × Fréquence × Intensité × Manifestations systémiques (malaise, pâleur) × Ordre chronologique d'apparition et éventuellement de disparition × Evolution par poussées × Retentissement sur l'activité et l'humeur • IDENTIFICATION DE L'ALLERGENE EN CAUSE : <p>Contexte de survenue :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Intérieur (atmosphère confinée, poussière, chauffage excessif, humidité, tapis, moquette) ou extérieur (pollution atmosphérique, pollens, soleil, UV, chaleur, efforts physiques) – Vie privée, vie professionnelle (rôle du médecin du travail), ou loisirs – Influence des saisons – Notion d'exposition : <ul style="list-style-type: none"> × Pneumallergènes : inhalés × Trophallergènes : ingérés × Allergènes transcutanés × Allergènes médicamenteux × Allergènes professionnels × Venins – Chronologie : <ul style="list-style-type: none"> × Apparition des symptômes quelques minutes (phase aiguë), ou quelques heures (phase inflammatoire), après l'exposition à l'allergène × Séquence : × Exposition = manifestation × Eviction = amélioration voire guérison × Réexposition = rechute en précisant l'unité d'action, de temps, de lieu... × Recherche d'allergies croisées <p>Etude d'un éventuel CAHIER DE BORD :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenu par le patient concernant les domaines : alimentaire, environnemental, comportemental • Permettant de mettre en relation les symptômes avec des causes potentiellement allergéniques ou favorisantes (notamment lors des allergies alimentaires)
<p align="center">EXAMEN CLINIQUE COMPLET</p>	<p>Examen clinique complet recherchant :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les caractéristiques de la manifestation clinique atopique – D'autres manifestations cliniques atopiques – D'éventuelles COMPLICATIONS

EXAMENS COMPLEMENTAIRES	ALLERGOLOGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Tests <i>in vivo</i> : <ul style="list-style-type: none"> – PRICK TESTS (hypersensibilité immédiate) – INTRADERMO-REACTIONS (hypersensibilité immédiate) – PATCH TESTS ou TESTS EPICUTANES (hypersensibilité retardée) – TESTS DE PROVOCATION OU D'EXPOSITION – Tests de réintroduction médicamenteux ou alimentaires • Test <i>in vitro</i> : <ul style="list-style-type: none"> – HYPEREOSINOPHILIE – IgE SÉRIQUES TOTALES – IgE SÉRIQUES SPÉCIFIQUES : – A un allergène – Aux allergènes environnementaux les plus courants : tests multi-allergéniques (type Phadiatop)
	NON ALLERGOLOGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Variables selon les manifestations cliniques du sujet : <ul style="list-style-type: none"> – Respiratoires : radio de thorax, EFR... – Digestifs : examen des selles, coloscopie, fibroscopie... – ORL : fibroscopie, scanner de la face – ...

2 TEST IN VIVO PRICK TESTS	
PRINCIPES GÉNÉRAUX	<ul style="list-style-type: none"> • Ce sont les tests allergologiques les plus utilisés • Ils testent en priorité l'HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE • Ils sont RESERVES AUX PATIENTS MONO OU PAUCI-SENSIBILISÉS CHEZ LESQUELS UNE ÉVICTION OU UNE DESENSIBILISATION EST ENVISAGÉE
CONTRE-INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse • Nourrisson • Dermatite atopique en poussée • Infection cutanée • ANTECEDENTS DE MANIFESTATIONS SYSTÉMIQUES GRAVES • Prise médicamenteuse risquant d'altérer le résultat ou de rendre le test dangereux : <ul style="list-style-type: none"> – Antihistaminiques : <ul style="list-style-type: none"> × Responsables de faux négatifs × Doivent être arrêtés 3 jours avant le test – Corticoïdes : <ul style="list-style-type: none"> × Le test est interprétable en cas de positivité × Le test est ininterprétable en cas de négativité – Immunosuppresseurs – Psychotropes : certains diminuent la réaction cutanée – BETABLOQUANTS : peuvent être à l'origine de réaction syndromique voire systémique (aux concentrations utilisées habituellement sans danger chez les sujets non traités). A arrêter 24 heures minimum avant les tests.
MÉTHODE	<ul style="list-style-type: none"> • ÉLIMINER TOUTE CONTRE-INDICATION au test • Les prick tests testent diverses molécules : <ul style="list-style-type: none"> – Les allergènes les plus fréquents dans la population de la région considérée – Les allergènes spécifiques repérés par l'interrogatoire • Une goutte de solution allergénique est appliquée sur la peau au niveau de la face antérieure de l'avant-bras • Sa pénétration transcutanée est assurée : <ul style="list-style-type: none"> – A l'aide d'une aiguille (plastique à bout mousse) standardisée – Pénétrant le derme à travers la goutte – Sans faire saigner • La solution antigénique consiste en des préparations standardisées lyophilisées diluées au 1/20 ou 1/50 • On utilise en 1^{ère} intention un mélange d'allergènes majeurs contenant des allergènes connus pour être fréquents dans la région. Puis, les allergènes spécifiques repérés par l'interrogatoire sont testés à leur tour

	<ul style="list-style-type: none"> • L'interprétation se fait impérativement par rapport : <ul style="list-style-type: none"> - A un TEMOIN NEGATIF (solvant) - A un TEMOIN POSITIF (histamine ou phosphate de codéine) 
RESULTATS	<ul style="list-style-type: none"> • On MESURE 15 MINUTES APRES L'INJECTION : <ul style="list-style-type: none"> - La PAPULE d'une part et l'ERYTHEME adjacent d'autre part pour : - L'allergène testé - Le témoin négatif - Le témoin positif - En consignant le plus petit et le plus grand diamètre • Résultat positif : <ul style="list-style-type: none"> - Défini par une PAPULE > 3 MM DE DIAMETRE UNIQUE OU MULTIPLE MESUREE 10 A 15 MINUTES APRES L'INJECTION - Il est le TEMOIN D'UN TERRAIN ATOPIQUE - Il NE SIGNIFIE PAS TOUJOURS QUE LE OU LES ALLERGENES SONT RESPONSABLES DES MANIFESTATIONS CLINIQUES : positivité chez 10 à 20% des sujets sans manifestations allergiques - La pertinence d'un test positif (relation entre la positivité du test et les manifestations cliniques) doit toujours être soigneusement analysée

3 TEST IN VIVO INTRADERMO-REACTIONS	
PRINCIPES GENERAUX	<ul style="list-style-type: none"> • Réservés à l'exploration des accidents médicamenteux par voie systémique (après négativité des prick tests) • Tendent à être délaissés au profit des prick tests car moins douloureux et sensibilité proche pour l'exploration de l'hypersensibilité immédiate • A réaliser en milieu hospitalier • Permettent de tester les différentes hypersensibilités : <ul style="list-style-type: none"> → RETARDEE (lecture à 24 ou 72 heures) → IMMEDIATE (lecture à 20 minutes avec une papule oedémateuse supérieure à 10 millimètres, entourée d'un érythème)

4 TEST IN VIVO PATCH TESTS/TESTS EPICUTANES	
PRINCIPES GENERAUX	<ul style="list-style-type: none"> • Ils TESTENT EN PRIORITE L'HYPERSENSIBILITE RETARDEE (lecture au minimum 2 jours après leur réalisation) CONTRAIREMENT AUX PRICK TESTS ET AUX INTRADERMO-REACTIONS QUI EXPLORENT L'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE (et dont la lecture est faite quelques minutes après leur réalisation) • Ils sont surtout utilisés dans l'ECZEMA DE CONTACT • Ces tests peuvent être pratiqués à tout âge, y compris chez les nourrissons et les jeunes enfants (la batterie standard sera alors adaptée à cette situation particulière)

<p>METHODE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les molécules testées sont : <ul style="list-style-type: none"> – Une batterie d'allergènes chimiques standardisés – Des allergènes spécifiques au patient suggéré par l'interrogatoire (produits utilisés dans la vie domestique ou professionnelle) • Le test sera réalisé : <ul style="list-style-type: none"> – A DISTANCE DES POUSSEES – APRES ARRET DES DERMOCORTICOIDES ET ANTI-H1 • Les allergènes sont : <ul style="list-style-type: none"> – Dilués dans la vaseline – Appliqués sur la peau saine du dos – Avec mise sous occlusion • La lecture : <ul style="list-style-type: none"> – Est réalisée à 48 h et 72 h par un dermatologue – Est à interpréter en fonction du contexte clinique • Résultat : il s'exprime en croix : <ul style="list-style-type: none"> – - pas de réaction – + érythème léger – ++ érythème et œdème/vésicule – +++ bulles • LA NEGATIVITE D'UN TEST N'EXCLUT PAS TOTALEMENT LA RESPONSABILITE DE L'ALLERGENE
<p>PHOTO-PATCH TESTS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche une PHOTO-ALLERGIE DE CONTACT : allergie de contact déclenchée par une exposition solaire • Les allergènes sont testés en 3 exemplaires : <ul style="list-style-type: none"> – Un témoin – Un exemplaire irradié par des UVA – Un 3^{ème} irradié par des UVB



<p>5 TEST IN VIVO TESTS DE PROVOCATION</p>	
<p>PRINCIPES GENERAUX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Réalisés en MILIEU HOSPITALIER SOUS SURVEILLANCE STRICTE • Pratiqués par des EQUIPES SPECIALISEES • Ils reproduisent a minima les symptômes en introduisant l'allergène par la voie naturellement sensibilisante (respiratoire, digestive) • Le CONSENTEMENT ECLAIRE DU PATIENT est nécessaire • Il existe divers tests de provocation en fonction de la symptomatologie du patient : <ul style="list-style-type: none"> – Oral – Nasal (avec rhinomanométrie) – Respiratoire : bronchique, alvéolaire (rarement), – Conjonctival
<p>TEST DE PROVOCATION ORALE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • But : démontrer que la sensibilisation est réellement à l'origine des symptômes observés • Modalités : <ul style="list-style-type: none"> – TPO ouvert : le patient et l'investigateur savent que l'aliment présumé responsable a été administré – TPO en simple aveugle : le patient ne sait pas si ce qui lui a été administré était l'aliment ou un placebo – TPO en double aveugle : (TPODA) : ni le patient, ni l'investigateur ne connaissent ce qui a été administré (aliment ou placebo) • La sélection des aliments à tester est guidée par : <ul style="list-style-type: none"> – L'histoire clinique – L'enquête alimentaire – Les résultats des tests cutanés et/ou du dosage des IgE sériques spécifiques

	<ul style="list-style-type: none"> • Ils sont surtout effectués avec des aliments natifs (aliments dissimulés dans un véhicule inerte) • La dose choisie pour débiter le test dépend : <ul style="list-style-type: none"> – Du type de manifestations cliniques – De la gravité des symptômes initiaux et – De l'aliment responsable – La progression des doses étant interrompue dès l'apparition des 1^{er} symptômes • Ces tests sont CONTRE-INDIQUES EN CAS DE REACTIONS ANAPHYLACTIQUES GRAVES
<p>TEST DE PROVOCATION POUR LES ALLERGENES MEDICAMENTEUX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • But : montrer que les symptômes observés sont en rapport avec la prise du médicament • Conditions de réalisation : <ul style="list-style-type: none"> – Le plus souvent, il aura lieu en simple aveugle, c'est-à-dire que le patient ne sait pas si ce qui lui est administré est le médicament ou un placebo. Parfois, le test de provocation est réalisé en ouvert, c'est-à-dire le patient et l'investigateur savent que le produit ingéré ou injecté est bien le médicament responsable – Il sera réalisé A DISTANCE DE L'EPISODE AIGU – LORSQU'IL S'AGIT DE PATIENTS ASTHMATIQUES, LA FONCTION RESPIRATOIRE DOIT ETRE A LA LIMITE DE LA NORMALE et, dans tous les cas, le patient ne doit présenter aucune pathologie aiguë intercurrente (infection...) – Le médicament et la voie d'administration initiale en cause sont utilisés • Les indications : <ul style="list-style-type: none"> – Lorsque les tests cutanés ne sont pas utiles, c'est-à-dire que le médicament n'est pas disponible sous la forme réactive adéquate : anti-inflammatoires non- stéroïdiens, anesthésiques locaux, antibiotiques autres que les pénicillines (ce sont des dérivés métaboliques du médicament qui sont immunogènes) – Pour les pénicillines, lorsque les tests cutanés sont négatifs et l'histoire clinique évocatrice • Les CONTRE-INDICATIONS : <ul style="list-style-type: none"> – CHOC ANAPHYLACTIQUE ou réaction anaphylactique sévère mettant en jeu le pronostic vital – Patients présentant une INSUFFISANCE CARDIAQUE, HEPATIQUE OU RENALE – Lorsque le médicament responsable est peu utilisé et que des alternatives nombreuses sont possibles • Résultats : <ul style="list-style-type: none"> – C'est le test de sensibilité maximum – Pour les pénicillines, le test de provocation sera positif chez 6 à 17% de patients ayant des tests cutanés négatifs. Chez l'enfant, cette valeur peut atteindre 20% – En ce qui concerne les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le test de provocation sera positif dans 17% des cas • Remarque : des TESTS DE TOLERANCE peuvent être également réalisés. Il s'agit d'introduire en toute sécurité un médicament différent de la molécule en cause, mais à action proche chez des patients suspects dont l'état clinique nécessite un traitement

PRINCIPES GENERAUX	<p>Non réalisé de façon systématique, il est indiqué en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CONTRE-INDICATION DE TESTS CUTANES : <ul style="list-style-type: none"> - Lésions eczémateuses de l'avant-bras - ANTECEDENT OU RISQUE DE CHOC - Risque de déclenchement d'un asthme... • Difficulté d'interprétation des tests cutanés : traitement par des corticoïdes ou antihistaminiques • Pour affirmer un diagnostic précis avant une désensibilisation ou une éviction
NUMERATION FORMULE SANGUINE	<ul style="list-style-type: none"> • Elle montre une HYPEREOSINOPHILIE
IgE SERIQUES TOTALES	<ul style="list-style-type: none"> • Elles ont peu d'intérêt en allergologie • Elles permettent éventuellement de REPERER LES PATIENTS ATOPIQUES : taux excédant la limite supérieure de la normale (les valeurs moyennes normales sont de 100-150 unités internationales [UI]/mL chez l'adulte et variable chez l'enfant en fonction de son âge) • Une élévation des IgE totales sériques (non spécifiques) doit être INTERPRETER AVEC LA PLUS GRANDE PRUDENCE : <ul style="list-style-type: none"> - Faux positifs : 20% des individus sans manifestation allergique ont un taux d'IgE > 150 UI/mL - Faux négatifs : 20% des individus allergiques ont un taux < 150 UI/L - Une élévation des IgE totales sériques s'observant dans d'autres cadres pathologiques : <ul style="list-style-type: none"> x Parasitoses x Déficit immunitaire (Buckley) x Myélome à IgE (rare) x Sarcoidose x Lymphomes x Certaines infections virales (EBV, CMV), champignons (aspergillose)
IgE SERIQUES SPECIFIQUES A UN ALLERGENE	<ul style="list-style-type: none"> • La recherche du terrain atopique est PLUS SENSIBLE ET PLUS SPECIFIQUE en utilisant des TESTS MULTI-ALLERGENIQUES DETECTANT LES IgE SPECIFIQUES AUX ALLERGENES ENVIRONNEMENTAUX les plus courants (type Phadiatop) • Le test reste A INTERPRETER AVEC PRUDENCE : <ul style="list-style-type: none"> - Un test positif ne fait pas un diagnostic d'allergie - Un test négatif n'élimine pas l'allergie chez le patient testé (allergène réellement en cause chez le patient absent du mélange testé, en trop faible quantité...)
TESTS MULTI-ALLERGENIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Les allergènes pouvant être testés sont nombreux (plus de 500), mais doivent être limités par : <ul style="list-style-type: none"> - Leur remboursement - L'orientation diagnostique : anamnèse et tests cutanés éventuellement • Indications : <ul style="list-style-type: none"> - Lorsque les tests cutanés sont contre-indiqués - Lorsqu'une évaluation plus quantitative de la sensibilisation est nécessaire afin de guider le choix d'une immunothérapie spécifique • Dans un 1^{er} TEMPS, il est conseillé d'utiliser des MELANGES : <ul style="list-style-type: none"> - Des pneumallergènes les plus fréquents (pollens et poussières de maison, acariens, moisissures, levures, chats) - Et/ou des trophallergènes les plus fréquents (lait, œuf, arachide, soja, blé, poisson) • Dans un 2^{ème} TEMPS, des TESTS PLUS SPECIFIQUES vis-à-vis : <ul style="list-style-type: none"> - D'un groupe d'allergènes (protéines du lait de vache) - Ou d'un allergène (caséine ou bêta-lactoglobuline par exemple) • Les résultats sont donnés en unités et en classes de positivité : <ul style="list-style-type: none"> - Classe 0 : faux négatifs possibles (dépend de l'allergène testé) surtout chez les nourrissons - Classe I : faux positifs possibles (plus de 20% des cas) indétectable - Classe II : compatible avec une sensibilisation sans manifestation pathologique (20%) - Classe III : ALLERGIE TRES VRAISEMBLABLE A CET ALLERGENE (> 90%) - Classe IV : allergie très vraisemblable possiblement définitive (valeur

	<p align="center">pronostique des résultats quantitatifs du test)</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'interprétation de ces dosages doit tenir compte de la méthode utilisée (et de la « marque » du dosage) : <ul style="list-style-type: none"> – 2 résultats obtenus avec des techniques de dosage différentes ne sont pas comparables – Si le suivi d'un patient s'impose, il doit être réalisé avec le même type de test
--	--

ITEM 113

I PRINCIPES DE TRAITEMENT

<p>Les principes de traitement sont nombreux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAHIER DE BORD • EVICTION DU OU DES ALLERGENES • EDUCATION DU PATIENT • CORTICOIDES • ANTIHISTAMINIQUES • TRAITEMENT SPECIFIQUE • IMMUNOTHERAPIE • SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE • SURVEILLANCE 	
CAHIER DE BORD	<ul style="list-style-type: none"> • Tenu par le patient concernant les domaines : alimentaire, environnemental, comportemental • Permettant de mettre en relation les symptômes avec des causes potentiellement allergéniques ou favorisantes (notamment lors des allergies alimentaires) • Une diététicienne pouvant contribuer à analyser ce cahier pour : <ul style="list-style-type: none"> – Repérer des aliments ou additifs masqués – Identifier des déséquilibres alimentaires susceptibles de favoriser une histamino-libération
EVICTION DU OU DES ALLERGENES	<ul style="list-style-type: none"> • EVICTION DE L'ALLERGENE EN CAUSE • Prophylaxie des expositions aux autres allergènes • CONTROLE DE L'ENVIRONNEMENT pour le rendre moins sensibilisant : <ul style="list-style-type: none"> – ACARIENS : <ul style="list-style-type: none"> x Maintien à température < 19-20°C avec si possible des variations thermiques (baisse de la température la nuit) x Favoriser une hydrométrie normale (éviter l'humidité) x Aération de la chambre, de la literie à l'air et au soleil x Aspiration efficace au moins 1 fois par semaine x Entretien de la literie avec changement et lavage réguliers x Literie avec housses anti-acariennes x Evictions des moquettes, tapis, anciennes literies et oreillers ou coussins, avec des plumes x Traitement de la chambre par des acaricides 2 à 3 fois par an – ANIMAUX domestiques : <ul style="list-style-type: none"> x Se séparer d'un animal domestique si possible x Eviter la présence d'animaux (chats) dans les chambres d'enfant x Favoriser les zones réservées aux enfants et d'autres réservées aux animaux – Pollens : <ul style="list-style-type: none"> x CALENDRIERS POLLINIQUES x Limiter les accès à des espaces verts non entretenus – Allergènes professionnels : <ul style="list-style-type: none"> x Se référer au TABLEAU DES MALADIES PROFESSIONNELLES x Collaborer avec le médecin du travail pour un éventuel changement de poste

<p>EDUCATION DU PATIENT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MESURES EDUCATIVES comme toute maladie chronique • FEUILLE DE CONSIGNES et REGLES HYGIENO-DIETETIQUES • Mesure préventive pour les patients menacés de chocs anaphylactiques itératifs : STYLO AUTO-INJECTABLE D'ADRENALINE type ANAHHELP® à conserver au réfrigérateur et à utiliser en cas de signe d'œdème de Quincke ou de choc anaphylactique
<p>CORTICOIDES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Principales indications : <ul style="list-style-type: none"> – Asthme – Rhinite allergique – Conjonctivite allergique – Dermatite atopique • Voies d'administration : <ul style="list-style-type: none"> – Locale : cutanée, en crèmes et pommades, principalement dans la dermatite atopique – Nasale, en gouttes et nébuliseurs pour la prise en charge de la rhinite allergique – Spray en cas de symptômes bronchiques – Aérosols dans l'asthme – Intramusculaire ou intraveineuse, dans le cadre d'urgences pour traiter les manifestations œdémateuses (œdème facial, œdème de la glotte), urticariennes généralisées et pour prévenir la phase secondaire de l'anaphylaxie • Ce ne sont pas des médicaments du choc anaphylactique, où l'adrénaline est formellement indiquée
<p>ANTIHISTAMINIQUES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Principales indications : <ul style="list-style-type: none"> – Rhinite – Conjonctivite – Urticaire – Phénomènes œdémateux allergiques • Voie d'administration : <ul style="list-style-type: none"> – Per os – Voie parentérale : phénomènes œdémateux et urticariens généralisés vus en urgence • Mode d'action : <ul style="list-style-type: none"> – Les anti-récepteurs H1 de l'histamine sont actifs dans les pathologies à médiation histaminique – Action immédiate – Effets vasoconstricteurs et antiprurigineux • 2 types : <ul style="list-style-type: none"> – Anti-H1 de 1^{ère} génération (dexchlorphéniramine, hydroxyzine, prométhazine) : effets secondaires anticholinergiques, antisérotoninergiques et sédatifs marqués – Anti-H1 de 2^{ème} génération (loratidine, cétirizine) : antagonistes sélectifs des récepteurs H1 à l'histamine, pas ou peu d'effets sédatifs ni d'effets anticholinergiques. Ils sont actuellement souvent préférés aux anti-H1 de 1^{ère} génération du fait de leur meilleure tolérance
<p>TRAITEMENTS SPECIFIQUES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Asthme : <ul style="list-style-type: none"> – Anti-leucotriènes – Bronchodilatateurs (bêta-agonistes) – Cromones, qui agissent comme stabilisateurs de la membrane mastocytaire et anti-dégranulants • Bronchospasme des réactions anaphylactiques : <ul style="list-style-type: none"> – Bronchodilatateurs (bêta-agonistes) • Allergie alimentaire : <ul style="list-style-type: none"> – Cromones <i>per os</i> • Rhinite : <ul style="list-style-type: none"> – Anticholinergiques – Cromones locaux

	<ul style="list-style-type: none"> • Conjonctivite : <ul style="list-style-type: none"> - Anti-dégranulants • Choc anaphylactique : <ul style="list-style-type: none"> - L'épinéphrine = ADRENALINE - Alpha-bêta-agoniste d'action rapide - Par voie intramusculaire ou intraveineuse - Sous forme de seringue ou de stylo auto-injectable, utilisables dans les trousse d'urgence pour les patients menacés de chocs anaphylactiques itératifs
<p align="center">IMMUNOTHERAPIE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Définition : <ul style="list-style-type: none"> - INJECTION SOUS-CUTANEE, DE FAÇON REPETEE, DE FAIBLES DOSES D'ALLERGENES PURIFIES (OU administration SUBLINGUALE/ORALE) - Proposée aux PATIENTS AYANT DES SYMPTOMES INTENSES chez qui les traitements chroniques médicamenteux sont indispensables, ou lorsque l'éviction est impossible - Dans le cadre de MONO-SENSIBILISATION (ou pauci-sensibilisation) • Caractéristiques : <ul style="list-style-type: none"> - L'immunothérapie est SPECIFIQUE, c'est-à-dire qu'elle n'est efficace que pour l'allergène qui sera utilisé - L'immunothérapie ne peut s'envisager que lorsqu'un MECANISME ALLERGIQUE DE TYPE IgE A ETE PROUVE (tests cutanés, IgE spécifiques) - Avant d'entreprendre une immunothérapie, il faut avoir suffisamment de PREUVES DE LA RESPONSABILITE DE L'ALLERGENE dans le déclenchement des manifestations - L'EVICION DE L'ALLERGENE responsable, lorsqu'elle est possible, doit toujours être essayée avant toute indication de désensibilisation - Lorsque l'indication d'une désensibilisation est portée pour un asthme allergique, il est nécessaire que cet ASTHME AIT ETE STABILISE PREALABLEMENT par un traitement symptomatique approprié - Pour entreprendre une désensibilisation, il faut s'assurer que le malade sera COMPLIANT et en acceptera les contraintes • Indications : <ul style="list-style-type: none"> - VENIN D'HYMENOPTERE : <ul style="list-style-type: none"> x Guêpes surtout, avec une efficacité remarquable x L'induction de l'immunothérapie peut être réalisée, sous contrôle médical strict, en quelques heures, ne nécessitant pas d'hospitalisation (technique « rush ») - ACARIENS, chez des patients mono- ou pauci-sensibilisés - POLLENS, chez des patients mono- ou pauci-sensibilisés - POILS D'ANIMAUX (chats) : efficacité variable - MOISSISSURES : efficacité variable • Techniques et surveillance d'une désensibilisation : <ul style="list-style-type: none"> - Désensibilisation classique réalisée au moyen d'injections sous-cutanées d'allergènes, avec des DOSES PROGRESSIVEMENT CROISSANTES, en général avec un RYTHME HEBDOMADAIRE, puis bimensuel, puis mensuel après l'obtention de la dose d'entretien - Les injections sont faites SOUS UNE SURVEILLANCE médicale proche afin de pouvoir traiter immédiatement tout incident majeur en particulier le choc anaphylactique ou le bronchospasme. Il est demandé au malade de rester sous surveillance médicale ½ heure après l'injection - Désensibilisation accélérée possible en quelques jours, puis rappels mensuels de la dose d'entretien effectués sous contrôle médical constant en clinique ou en milieu hospitalier - Il existe des CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES : MALADIES SEVERES A MECANISME IMMUNOLOGIQUE, CANCERS, MALADES SOUS B-BLOQUANTS - La durée d'une désensibilisation, lorsqu'elle est efficace, est en général au MINIMUM DE 3 ANS - L'immunothérapie n'a pas de place actuellement dans le traitement des hypersensibilités retardées de contact

SYNTHESE ET MOTS CLES



- 3 notions essentielles : atopie/sensibilisation/allergie
- Confirmation de l'allergie : tests cutanés, notion/test d'exposition
- Prévention : éviction de l'allergène et éducation du patient
- Traitement symptomatique : corticoïdes, antihistaminiques
- Traitement spécifique : désensibilisation
- Maladies professionnelles ?

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 113

Année	Source	Titre
2003	SPLF	Asthme professionnel
2003	ANAES	Urticaire chronique : prise en charge
2005	HAS	Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 113

Année	Contenu
2004	Thrombopénie à l'héparine Diagnostic et prise en charge
2007	Asthme professionnel chez un adulte Recherche de manifestations d'atopie/mécanismes d'action des allergènes Prise en charge diagnostique et thérapeutique
2010	Intolérance au lait de vache chez un nourrisson Diagnostic et prise en charge

ALLERGIES CUTANEO-MUQUEUSES CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE

Chapitre 3



OBJECTIFS DE L'ECN

- Diagnostiquer une allergie cutanéo-muqueuse aiguë et/ou chronique chez l'enfant et chez l'adulte
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient



MOTS CLES

- Urticaire
- Angio-œdèmes
- Antihistaminiques
- Vasculite urticarienne

Pour mieux comprendre

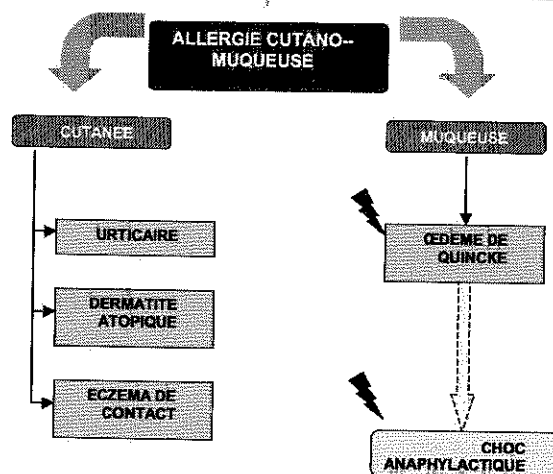
- L'urticaire correspond à un œdème du derme (urticaire superficielle) ou dermohypodermique (urticaire profonde ou angio-œdème) du à une vasodilatation avec augmentation de la perméabilité capillaire. Les modifications capillaires sont liées à des médiateurs inflammatoires dont le principal est l'histamine. D'autres médiateurs peuvent également être impliqués (leucotriènes, prostaglandines, complément, sérotonine, acétylcholine...).
- 2 types de mécanismes peuvent être en cause : *immunologique* (sensibilisation préalable) par hypersensibilité immédiate de type anaphylactique médiée par les IgE ou les IgG4, et/ou l'hypersensibilité par activation du complément.
- Les causes *non immunologiques* (mécaniques, pharmacologiques) sont liées à un apport direct ou une libération d'histamine (aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs), à un défaut d'inhibition de médiateur (α -1-antitrypsine, C1 estérase...), ou encore à une urticaire cholinergique (médiée par la libération d'acétylcholine dans certaines circonstances : effort, émotion).

ITEM 114

A INTRODUCTION

Toutes les urticaires ne relèvent pas d'un mécanisme allergique, ni même immunologique. Ainsi, la plupart des urticaires chroniques relèvent d'un mécanisme non allergique.

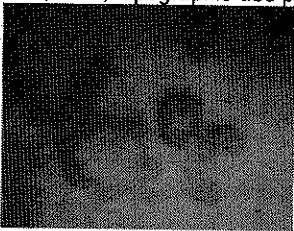
L'origine allergique d'une urticaire aiguë est à suspecter si les lésions surviennent dans les minutes (ou au maximum dans un délai de 2 heures) après l'ingestion d'un aliment ou d'un médicament. Autrement, l'origine allergique est très peu probable. Les urticaires par vasculites ont des caractéristiques cliniques particulières : fixité des lésions, absence de prurit.



⚡ Urgence vitale nécessitant un traitement en urgence.
(Cf. plus loin).

C URTICAIRE

ITEM 114

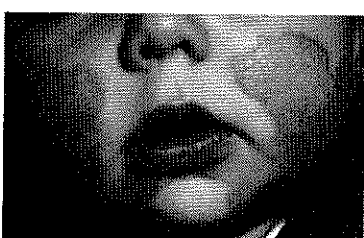
PHYSIO-PATHOLOGIE	<p>L'urticaire est liée à la libération d'HISTAMINE par les mastocytes (dégranulation mastocytaire) selon plusieurs mécanismes possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunologique : hypersensibilité de type I (IgE) ou de type III (complexes immuns circulants) • Pharmacologique (histamino-libération ou variation du métabolisme histaminique)
CLINIQUE	<p>Il existe 2 types d'urticaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • URTICAIRE SUPERFICIELLE : <ul style="list-style-type: none"> - Papules œdémateuses confluentes (plaques) - Erythémateuses ou roses - A limites nettes - Prurigineuses - Fugaces - Migratrices (nombre, taille, topographie des papules variables)  <ul style="list-style-type: none"> • URTICAIRE PROFONDE ou angio-œdème (OEDEME DE QUINCKE) : <ul style="list-style-type: none"> - Tuméfaction sous-cutanée ferme, blanchâtre (ou rose) - Mal limitée - Non prurigineuse mais plutôt sensation de tension - Sièges préférentiels : paupières, lèvres, organes génitaux externes et muqueuse bucco-pharyngée (⚠ risque d'asphyxie par œdème glottique) <p>Il existe 2 formes évolutives :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urticaire AIGUE = évolue en quelques HEURES à quelques jours • Urticaire CHRONIQUE = poussées rapprochées (tous les 2-3 jours) depuis PLUS DE 6 SEMAINES

ETIOLOGIES	Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotiques (pénicilline), aspirine et produits de contraste iodés
	Aliments	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie : œufs, poissons... • Libération directe d'histamine : chocolat, fraises...
	Piqûres d'hyménoptères	<ul style="list-style-type: none"> • Hyménoptères : guêpes, frelons, abeilles • Risque de choc anaphylactique
	Urticaire de contact	<ul style="list-style-type: none"> • Orties, méduses, industriels...
	Urticaire physique	<ul style="list-style-type: none"> • Dermographisme : frottement • Cholinergique : effort physique, émotion • Retardée à la pression : 3 à 12 heures après une forte pression • Au froid : idiopathique +++ rechercher une CRYOGLOBULINEMIE ou des agglutinines froides • Autres : solaire, à l'eau, vibratoire
	Causes rares d'urticaire	<ul style="list-style-type: none"> • Infections : hépatite B, parasitaires, mononucléose infectieuse... • Maladies systémiques : lupus, syndrome de MacDuffie, cryoglobulinémie \Rightarrow éruption urticariforme due à une vascularite leucocytoclasique • CARACTERISTIQUES CLINIQUES INHABITUELLES DEVANT FAIRE RECHERCHER UNE VASCULARITE (+/- pratiquer une biopsie cutanée) : <ul style="list-style-type: none"> - Fixité des lésions - Pas de prurit - Signes associés : purpura, fièvre, arthralgies • Autres causes : hyperthyroïdie, hémopathies, pneumallergènes (pollens, acariens...)
	Œdème angioneurotique héréditaire	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie génétique : <ul style="list-style-type: none"> - Rare - Due à un déficit en inhibiteur de la C1 estérase - Caractérisée par des urticaires profondes • Autres types d'œdèmes angioneurotiques : <ul style="list-style-type: none"> - Acquis : maladie auto-immune ou syndrome lymphoprolifératif - Médicamenteux (œstrogène, IEC, ARAII) • Clinique : <ul style="list-style-type: none"> - Début dans l'enfance (atténuation vers 50 ans) - Poussées récidivantes d'œdèmes sous-cutanés et muqueux sans urticaire superficielle durant au moins 12 h - Déclenchées par des facteurs traumatiques, psychiques, médicamenteux ou infectieux - Localisation : membres, laryngé (risque d'ASPHYXIE), digestive (aspect d'ABDOMEN PSEUDO-CHIRURGICAL durant au moins 6 heures) • Diagnostic : <ul style="list-style-type: none"> - Interrogatoire familial - \downarrow Dosage quantitatif de l'inhibiteur de la C1 estérase ou dosage fonctionnel $< 50\%$ normale - \downarrow CH50, C4 et C2 pendant les crises - \downarrow C4 seul en dehors des crises - Mutation détectée sur gène du C1 inh • Traitement : <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation - Perfusion IV de C1 inhibiteur ou plasma frais congelé lors des crises - Traitement prophylactique = éviter facteur déclenchant \pm Exacyl®

EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • AUCUN EXAMEN N'EST UTILE DANS LES URTICAIRES AIGUES, un facteur déclenchant étant retrouvé le plus souvent à l'interrogatoire • Les URTICAIRES CHRONIQUES ET/OU FIXES (c'est-à-dire non migratrices) nécessitent des EXPLORATIONS à la recherche d'une maladie systémique, auto-immune et d'un foyer infectieux : <ul style="list-style-type: none"> - NFS (hyperéosinophilie)/VS (sd inflammatoire) - Bilan hépatique (± sérologies hépatites virales B et C si perturbations) - Bilan thyroïdien (T4 et TSH) - Bilan infectieux (orienté selon la clinique) - Complément (CH50, C3, C4)/anticorps antinucléaires/cryoglobulinémie - Bilan allergologique si orientation à l'interrogatoire (prick tests, IgE spécifiques) • Biopsie cutanée (examen anapath et IFD) seulement si suspicion clinique de vascularite 	
TRAITEMENT	Etiologique	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement de l'étiologie • Eviction du facteur déclenchant • Eviter dans la mesure du possible les aliments histamino-libérateurs (lait, banane, fraises, alcool, aspirine, thon...)
	Symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaire superficielle isolée : Anti-H1 oral (mono, voire bithérapie) pendant au moins 15 jours <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} génération +/- sédatif : Polaramine®, Atarax® - 2^{ème} génération (effet atropinique moins marqué) : Clarityne®, Alerius®, Telfast®... • Urticaire chronique : <ul style="list-style-type: none"> - Anti-H1 oral (mono, voire bithérapie) +/- anti-H2 (Tagamet® ou Azantac®) ou anti-dégranulant mastocytaire (Zaditen® ou Nalcron®) • Œdème de Quincke (cf. chapitre)

ITEM 114

D DERMATITE ATOPIQUE

DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie cutanée inflammatoire fréquente • Survenant chez un sujet génétiquement prédisposé : terrain « atopique » • Affections atopiques : <ul style="list-style-type: none"> - ASTHME - RHINITE ALLERGIQUE - CONJONCTIVITE ALLERGIQUE - DERMATITE ATOPIQUE  <ul style="list-style-type: none"> • Prévalence de la dermatite atopique en augmentation depuis les 20 dernières années. 	
PHYSIO-PATHOLOGIE	Origine multifactorielle : <ul style="list-style-type: none"> • Héréditaire • Immunologique par hypersensibilité retardée avec réponse inflammatoire TH2 • Anomalies de la barrière épidermique • Facteurs environnementaux 	

DIAGNOSTIC

- Diagnostic clinique (les examens complémentaires sont inutiles au diagnostic positif)
- Les aspects cliniques sont variables en fonction de l'âge
- Le diagnostic de dermatite atopique est posé devant la présence de :

3 CRITERES MAJEURS + 3 CRITERES MINEURS

CRITERES DIAGNOSTIQUES	Critères majeurs	1	Prurit
		2	Aspect et distribution typiques : <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte du visage et des convexités chez le nourrisson • Lichénification des plis chez l'adulte
		3	Evolution chronique ou récidivante
		4	Histoire personnelle ou familiale d'atopie : <ul style="list-style-type: none"> • Dermatite atopique • Asthme • Rhinite allergique • Conjonctivite allergique
	Critères mineurs	1	Xérose/ichtyose/hyperstriation des paumes
		2	Pâleur du visage/pigmentation péri-orbitaire
		3	Double repli palpébral inférieur (Dennie-Morgan)
		4	Pytiriasis alba (eczématides achromiantes)
		5	Kératose pileaire
		6	Conjonctivite récurrente/cataracte/kératocône
		7	Prurit à la transpiration/intolérance à la laine et aux solvants des lipides
		8	Dermographisme blanc
		9	Eosinophilie
		10	Hyper-IgE
ASPECTS CLINIQUES	Nourrisson 3 mois à 2 ans	Lésions d'eczéma aigu : <ul style="list-style-type: none"> • Zones convexes du visage : front, joues, menton • Placards érythémateux : à limites émiettées, suintants puis croûteux • Prurit 	
	Enfant > 2 ans	Lésions sèches des plis : <ul style="list-style-type: none"> • Coudes • Creux poplités • Poignets 	
	Adolescent adulte	Lésions polymorphes : <ul style="list-style-type: none"> • Eczématiformes • Lichénifiées • Nummulaires • Prurigo 	

EXAMENS COMPLEMENTAIRES	Tests allergologiques : <ul style="list-style-type: none"> • PRICK TESTS • HYPEREOSINOPHILIE • IgE TOTALES ET SPECIFIQUES (RAST) • Test de provocation orale (pour allergènes alimentaires) indiqué en cas de : <ul style="list-style-type: none"> - Suspicion clinique d'allergie - Echec du traitement bien conduit - Forme compliquée • Régime d'éviction • Patch tests (utilisés surtout dans le cadre des eczémas de contact) 	
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	Nourrisson (3 mois - 2 ans)	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatite séborrhéique du nourrisson (et érythrodermie de Leiner-Moussous) • Eczémas s'intégrant dans le cadre de déficits immunitaires : sd de Buckley ou sd hyper-IgE et sd de Wiskott-Aldrich (récessif lié à l'X : garçons seuls atteints) • Gale du nourrisson
	Enfant (après 2 ans), adolescent et adulte	<ul style="list-style-type: none"> • Eczéma de contact • Gale
EVOLUTION	<ul style="list-style-type: none"> • Début : <ul style="list-style-type: none"> - Avant l'âge de 1 an - Au 2^{ème} ou 3^{ème} mois le plus souvent • Mode d'évolution : <ul style="list-style-type: none"> - Par poussées - Avec des périodes de rémission - Facteurs déclenchants ou aggravants : aggravation hivernale, infections, choc émotionnel • Evolution à distance : <ul style="list-style-type: none"> - Guérison dans l'enfance fréquente (90%) - Persistance à l'âge adulte (10%) avec résurgence à l'âge adulte possible - Lésions résiduelles persistant souvent de manière chronique 	
COMPLICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Infections : <ul style="list-style-type: none"> - Bactériennes à staphylocoques dorés, impétiginisation - Virales : <ul style="list-style-type: none"> x PUSTULOSE VARIOLIFORME DE KAPOSI-JULIUSBERG (HSV : <i>Herpes simplex virus</i>) x Verrues vulgaires (<i>Papillomavirus</i>) x <i>Molluscum contagiosum</i> (poxvirus) • Apparition d'une autre affection atopique : <ul style="list-style-type: none"> - Asthme (30%) - Rhinite allergique (10%) - Urticaire • Erythrodermie (adulte) • Retentissement psycho-affectif : absentéisme scolaire, problèmes socio-familiaux et professionnels • Eczéma de contact plus fréquent 	
TRAITEMENT	Mesures générales	<ul style="list-style-type: none"> • Hygiène quotidienne : <ul style="list-style-type: none"> - Lutte contre la xérose cutanée : bains tièdes, savons surgras, crèmes hydratantes, émollients, sécher sans frotter (tamponner) - Vêtements en coton et éviter le contact avec la laine • Education thérapeutique : <ul style="list-style-type: none"> - Eviter les porteurs d'herpès labial - Régime d'éviction uniquement en cas d'allergie alimentaire prouvée (lait, œuf) • Soutien psycho-affectif et prise en charge psychologique • Traitement médical : <ul style="list-style-type: none"> - Anti-H1 si prurit féroce - Antibiothérapie si surinfection - Vaccinations à jour

	Traitement des poussées	<ul style="list-style-type: none"> Traitement d'une poussée simple : <ul style="list-style-type: none"> Dermocorticoïdes : CLASSE ET GALENIQUE EN FONCTION DE L'AGE ET DE LA TOPOGRAPHIE, A DOSES PROGRESSIVEMENT DECROISSANTES 1 fois par jour jusqu'à blanchiment des lésions Ou tacrolimus topique (Protopic®) : 2 applications/jour, contre-indiqué si < 2 ans Traitement de la DA grave (enfant) : photothérapie ou ciclosporine
ECHEC DU TRAITEMENT	L'échec du traitement doit faire rechercher : <ul style="list-style-type: none"> Une mauvaise observance du traitement L'existence d'un facteur aggravant Une résistance vraie de la dermatite atopique aux traitements locaux 	

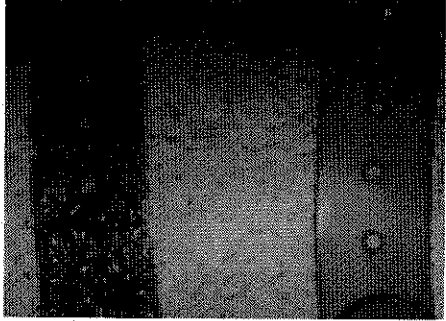
PUSTULOSE VARIOLIFORME DE KAPOSI-JULIUSBERG		
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Début brutal, sévère SYNDROME INFECTIEUX : fièvre à 40°C altération de l'état général ERUPTION VESICO-PUSTULEUSE explosive débutant au visage puis extension rapide avec nécrose +/- Gingivostomatite, kérato-conjonctivite, atteintes viscérales (hépatite...) Souvent surinfection à staphylocoque 	
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> URGENCE, HOSPITALISATION ACICLOVIR IV Zovirax® 30 mg/kg/j en 3 injections Antibiothérapie générale anti-staphylococcique 	
PREVENTION	<ul style="list-style-type: none"> Eviter le contact d'un enfant atteint de dermatite atopique en poussée avec une PERSONNE PORTEUSE DE LESIONS HERPETIQUES 	

ITEM 114


E ECZEMA DE CONTACT

DEFINITION	Dermatose à type de réaction inflammatoire : <ul style="list-style-type: none"> Prurigineuse En nappe ou placard Vésiculeuse Pouvant être reconnue comme une maladie professionnelle indemnisable Caractérisée par une lésion histologique constante : l'œdème des corps muqueux 	
PHYSIO PATHOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> Réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire (type IV) en réponse à la pénétration d'une substance exogène appliquée sur la peau Elle comporte 2 étapes : <ul style="list-style-type: none"> Sensibilisation : un 1^{er} contact allergène avec la peau entraîne une sensibilisation de lymphocytes T spécifiques de façon asymptomatique Révélation : lors d'un contact ultérieur avec l'antigène, les lymphocytes T spécifiques sont activés et entraînent une réaction allergique de contact à type d'eczéma (en 24/48 h) 	
ETIOLOGIES	Professionnels Atteinte des mains	<ul style="list-style-type: none"> Coiffeurs : paraphénylènediamine (teinture) Infirmières : antiseptiques iodés, antibiotiques, latex (gants), anesthésiques Métiers du bâtiment : sels de chrome (dans le ciment) Horticulteurs : primevère
	Cosmétiques Atteinte du visage	<ul style="list-style-type: none"> Paraphénylènediamine des teintures capillaires Parfums Formaldéhyde (vernis à ongles) Baume du Pérou (rouge à lèvres, crème Nivea®)
	Vestimentaires	<ul style="list-style-type: none"> Nickel (bijoux, bracelet de montre...) Cuir (sels de chrome) Caoutchouc

	Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> • Colophane (sparadraps) • Mercure (antiseptiques) • Néomycine
	Photo-allergènes	<ul style="list-style-type: none"> • Gels à base d'AINS • Sulfamides, phénothiazines

EXAMEN CLINIQUE	<p>Interrogatoire</p> <p>Lésion cutanée d'eczéma aigu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lésion élémentaire évoluant en 4 phases : <ul style="list-style-type: none"> - ERYTHEMATEUSE ± œdémateuse - VESICULEUSE - SUINTANTE - CROUTEUSE et desquamative • Lésions très PRURIGINEUSES se regroupant en formant des nappes mal limitées à contours émiétés <p>Argument en faveur d'une allergie de contact :</p> <ul style="list-style-type: none"> • TOPOGRAPHIE initiale : superposable à la zone de contact avec l'allergène (sauf en cas d'allergène manuporté ou aéroporté) • CHRONOLOGIE : délai d'apparition de 24 h à 4-5 jours après contact avec l'allergène • EVOLUTION : par POUSSEES au gré des contacts avec l'allergène 	
	<p>TESTS EPICUTANES ou PATCH TESTS :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reproduction expérimentale des lésions en testant une série d'allergènes (standards et orientés par la clinique) • Réalisés à distance des poussées et après arrêt des dermocorticoïdes et anti-H1 • Application sur peau saine du dos puis occlusion • Lecture à 48 h et 72 h par un dermatologue • Réponse : elle s'exprime en croix : <ul style="list-style-type: none"> - Pas de réaction - + Erythème léger - ++ Erythème et œdème/vésicule - +++ Bulles • La négativité d'un test n'exclut pas totalement la responsabilité de l'allergène <p>Photo-patch tests :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recherche une photo-allergie de contact (allergie de contact déclenchée par une exposition solaire) • Les allergènes sont testés en 3 exemplaires (un témoin, un exemplaire irradié par des UVA et le 3^{ème} par des UVB) <p>Examen histologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rarement réalisé en pratique car non nécessaire au diagnostic • Biopsie cutanée • Montrant une spongiose 	
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	<ul style="list-style-type: none"> • Eczéma atopique • Dermatoses vésiculeuses prurigineuses <ul style="list-style-type: none"> - Herpès, zona - Gale - Dermatophytie • Dermite orthoergique (irritative) : <ul style="list-style-type: none"> - Cause : agressions physiques ou chimiques directes - Siège : mains, limites nettes, strictement limitées à la zone de contact - Clinique : douleur, apparition immédiate - Tests épicutanés : négatifs 	

EVOLUTION	<ul style="list-style-type: none">• Généralement favorable en quelques jours sous traitement• Complications :<ul style="list-style-type: none">– Eczéma chronique (fissures, hyperkératose, lichénification)– Surinfection (impétiginisation)– Erythrodermie– Prurigo	
TRAITEMENT	Traitement symptomatique	<ul style="list-style-type: none">• Désinfection locale par antiseptique doux• Lésions suintantes :<ul style="list-style-type: none">– Assèchement des lésions (Eosine®/nitrate d'argent)– Dermocorticoïdes en lotion (zone pileuse) ou crème• Lésions sèches :<ul style="list-style-type: none">– Emollients, voire Vaseline® salicylée si très squameux– Dermocorticoïdes en pommade• Surinfection : antibiothérapie générale (pénicilline M ou macrolide)• Prurit : émollients +/- antihistaminiques
	Traitement étiologique	<ul style="list-style-type: none">• EVICTION DE L'ALLERGENE• Remise de documents écrits :<ul style="list-style-type: none">– Nature et source de l'allergène– Allergies croisées• Si origine professionnelle :<ul style="list-style-type: none">– Arrêt de travail– Mesures de protection– ENQUETE D'IMPUTABILITE, DECLARATION DE MALADIE PROFESSIONNELLE– Adaptation du poste de travail, reconversion

SYNTHESE ET MOTS CLES		
<ul style="list-style-type: none"> • Médiateur principal : histamine. • Lésion élémentaire : papule oedémateuse « ortiée », prurigineuse, fugace et migratrice. • Urticaire aiguë : épisode unique, aucune exploration complémentaire. • En l'absence d'orientation étiologique clinique, les examens à demander sont : NFS, VS, électrophorèse des protéides, anticorps antithyropéroxydase. • L'oedème de Quincke ou angio-oedème est une urticaire profonde qui peut mettre le pronostic vital en jeu quand elle concerne la sphère oro-laryngée. • Vasculite urticarienne : lésions d'urticaire fixes et peu prurigineuses, et une image histologique de vasculite. Des signes extra-cutanés (arthralgies, fièvre, protéinurie) sont parfois associés. Il doit faire chercher une affection systémique qui peut n'apparaître que secondairement. • Traitement : antihistaminiques de 2^{ème} génération. • Traitement de l'angio-oedème : corticoïdes et anti-H1 IV + adrénaline dans les formes graves. 		

Conférences de consensus - Recommandations			ITEM 114
Année	Source	Titre	
2003	ANAES	Prise en charge de l'urticaire chronique	
2005	SFD	Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant	

Sujets tombés à l'ECN		ITEM 114
Année	Contenu	
-	Cet item n'est pas encore tombé aux ECN	

ALLERGIES RESPIRATOIRES

Chapitre 4



OBJECTIFS DE L'ECN

- Diagnostiquer une allergie respiratoire chez l'enfant et chez l'adulte
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient



MOTS CLES

- Asthme
- Rhinite allergique
- Allergènes
- Désensibilisation

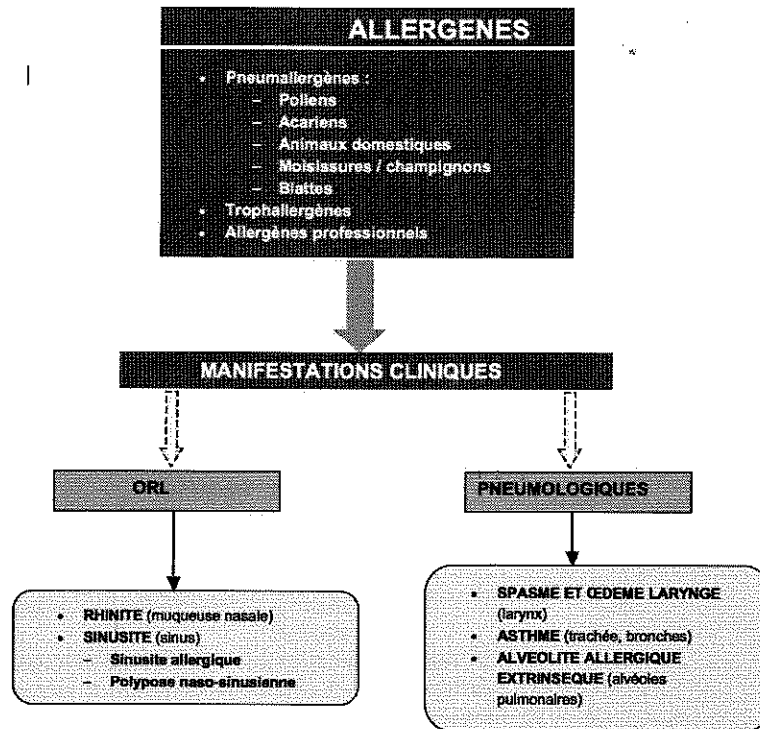
Pour mieux comprendre

- La théorie hygiéniste est actuellement au cœur des débats.
- Les études épidémiologiques récentes ont montré une diminution du risque allergique chez les enfants issue de famille nombreuses et ayant fait de nombreuses infections virales dans la petite enfance.
- Les infections virales pourraient représenter un facteur protecteur en induisant sélectivement une prolifération des sous-populations Th1 aux dépens des sous-populations Th2 impliquées dans la synthèse des IgE et la genèse des lésions inflammatoires de l'allergie.
- Les enfants élevés dans une ferme présentent moins d'allergies. L'exposition aux endotoxines de l'environnement au cours des 1^{ères} années de vie entraînerait une réponse interleukine 12 puissante permettant d'orienter vers une réponse de type Th1. Ces endotoxines sont particulièrement abondantes dans les étables.
- Les maladies allergiques seraient en quelque sorte la rançon des progrès de l'hygiène. Le système immunitaire, insuffisamment sollicité au cours des 1^{er} mois de vie, privilégierait les réponses cytokiniques Th2 et les réactions immunes qui lui sont associées.

ITEM 115

A INTRODUCTION

La fréquence de l'asthme et des allergies respiratoires a doublé ces 20 dernières années, notamment dans les pays développés, probablement en rapport avec des modifications du style de vie occidental des dernières décennies. Les allergies respiratoires chez l'enfant sont dominées par l'asthme et la rhinite. Elles s'inscrivent dans le cadre de l'atopie définie par la prédisposition à produire des IgE en réponse aux allergènes de l'environnement. Le processus de sensibilisation peut être ou ne pas être associé à l'induction de symptômes cliniques qui sont eux-mêmes caractérisés par des phénomènes inflammatoires auxquels correspond une hyperréactivité des muqueuses.

B GENERALITES**C GENERALITES SUR LES ALLERGIES RESPIRATOIRES**

1 MANIFESTATIONS CLINIQUES	
TYPE D'ALLERGIES RESPIRATOIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte ORL : <ul style="list-style-type: none"> - RHINITE (muqueuse nasale) - SINUSITE (sinus) • Atteintes PULMONAIRES : <ul style="list-style-type: none"> - SPASME ET ŒDEME LARYNGE (larynx) - ASTHME (trachée, bronches) - ALVEOLITE ALLERGIQUE EXTRINSEQUE (alvéoles pulmonaires)
TYPE D'ALLERGENES	<ul style="list-style-type: none"> • PNEUMALLERGENES : <ul style="list-style-type: none"> - Pollens - Acariens - Animaux domestiques - Moisissures/champignons - Blattes • TROPHALLERGENES • ALLERGENES PROFESSIONNELS

ORGANES ATTEINTS	PATHOLOGIES	STRUCTURES ANATOMIQUES ATTEINTES	TAILLE DES PNEUMALLERGENES (SI RESPONSABLES)
ORL	Rhinite	Muqueuse nasale	10 à 50 <input type="checkbox"/>
	Sinusite	Sinus	
PULMONAIRES	Spasme laryngé Œdème laryngé	Larynx	2 à 10 <input type="checkbox"/>
	Asthme	Trachée, bronches	
	Alvéolite	Alvéoles pulmonaires	0,1 à 2 <input type="checkbox"/>

2 ALLERGENES (responsables de manifestations respiratoires)		
PNEUMAL- LERGENES +++	CATEGORIES DE PNEUMALLERGENES : EXTRA-DOMESTIQUE OU DOMESTIQUE PER-ANNUEL (PERMANENT) OU SAISONNIER (INTERMITTENT)	
	POLLENS	<ul style="list-style-type: none"> Ils sont VARIABLES SELON LES SAISONS : <ul style="list-style-type: none"> De l'été à l'automne : graminées (ivraie, phléole, dactyle) De l'hiver au printemps : arbres (bouleau, aulne, chêne) Au printemps : herbacés (ambrosies) Ils sont répertoriés par des CALENDRIERS POLLINIQUES : <ul style="list-style-type: none"> Ils varient d'une région à l'autre et d'une saison à l'autre Ils permettent au médecin de rechercher l'allergène responsable de manifestations allergiques et de conseiller les patients Il existe fréquemment des ALLERGIES CROISEES entre aliments et pollens (bouleau et pomme, ambrosie et melon, tomate et graminées, céleri et épices...)
	ACARIENS	<ul style="list-style-type: none"> Caractéristiques : <ul style="list-style-type: none"> Arthropodes de très petite taille Responsables de la grande majorité des rhinites et asthmes allergiques PER-ANNUELS Abondants dans les lieux de repos de l'homme Se développant dans des conditions optimales d'humidité et de température (sup à 20°C) Se localisant dans la LITERIE, les MOQUETTES, tapis, coussins, peluches, fauteuils, divans... Se nourrissant de squames humaines et animales (peau morte, ongles, poils, plumes, moisissures...) Principaux types : <ul style="list-style-type: none"> DERMATOPHAGOIDES PTERONISSINUS Dermatophagoides farinae MESURES D'EVICION : <ul style="list-style-type: none"> Maintien à TEMPERATURE < 19-20°C avec si possible des variations thermiques (baisse T° la nuit) HYDROMETRIE normale (éviter l'humidité) AERATION de la chambre et de la literie ASPIRATION efficace au moins 1 fois par semaine ENTRETIEN de la literie avec changement et lavage réguliers Literie avec HOUSSES ANTI-ACARIENNES EVICION des moquettes, tapis, anciennes literies et oreillers ou coussins avec des plumes Traitement de la chambre par des acaricides 2 à 3 fois par an

	ANIMAUX DOMESTIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Types d'animaux (classés par ordre de pouvoir allergène) : <ul style="list-style-type: none"> – CHAT : haut pouvoir allergisant par la PROTEINE SECRÉTÉE PAR LA PEAU ET LA SALIVE QUI SE COLLE AUX POILS – Chien – Autres animaux à poils : cobaye, lapin, souris, hamster, cheval... – Oiseaux et les plumes • MESURES D'ÉViction : <ul style="list-style-type: none"> – Se séparer d'un animal domestique si possible – Éviter la présence d'animaux (chats) dans les chambres d'enfant – Favoriser les zones réservées aux enfants et d'autres réservées aux animaux
	MOISSURES CHAMPIGNONS	<ul style="list-style-type: none"> • ASPERGILLUS : présent dans l'atmosphère, le foin, les céréales en stockage, les denrées alimentaires, la farine, la poussière de maison. Pic en automne et en hiver. Responsable d'asthme • Penicillium : moisissures cosmopolites retrouvées toute l'année dans le sol, les denrées, les végétaux en décomposition • Cladosporium : saprophyte et parasite de toutes plantes, augmente en été • ALTERNARIA : plus fréquent à l'extérieur des maisons, et en été (chaume et paille). Responsable d'asthme
	BLATTES	<ul style="list-style-type: none"> • Insectes proches des cafards à prolifération importante vivant dans : vides-ordures, canalisations, entrepôts... • 50% des enfants asthmatiques aux USA sont allergiques aux blattes
TROPHAL- LERGENES		<ul style="list-style-type: none"> • Population concernée : essentiellement les ENFANTS • Pathologie : ASTHME • Allergènes les plus fréquents en cause : <ul style="list-style-type: none"> – Enfant : ŒUF, POISSON, LAIT ET ARACHIDE – Adultes : fruits et légumes (soja, céleri, kiwi) ou mollusques (escargots, fruits de mer), sulfites (vins blancs) • Signes associés : digestifs ou cutanés • ALLERGIES CROISÉES : <ul style="list-style-type: none"> – Mollusques et acariens – Crustacés et blattes – Latex et châtaigne, avocat, fruits exotiques – Bouleau et pomme – Graminées et céleri
ALLERGENES PROFESSIONNELS		<ul style="list-style-type: none"> • Pathologie respiratoire : ASTHME • Reconnaissance d'asthme allergique professionnel selon les TABLEAUX SPECIFIQUES DES MALADIES PROFESSIONNELLES indemnisées : <ul style="list-style-type: none"> – Au titre du régime général – Au titre du régime agricole d'assurance maladie • CLASSES D'ALLERGENES : <ul style="list-style-type: none"> – Allergènes de HAUT POIDS MOLECULAIRE : latex, céréales, allergènes d'origine animale, enzymes... – Allergènes de BAS POIDS MOLECULAIRE : <ul style="list-style-type: none"> – Isocyanates, aldéhydes, résines, persulfates – Médicaments – Métaux comme le chrome, le nickel, le platine • Mécanismes de l'allergie : <ul style="list-style-type: none"> – Allergènes de haut poids moléculaire : réaction immunologique allergique classique, dépendante d'IgE spécifiques – Allergènes de bas poids moléculaire : ils se comportent comme des haptènes fixés sur des protéines porteuses où la présence d'IgE spécifiques n'est pas constante

3			FACTEURS FAVORISANTS FACTEURS AGGRAVANTS
FACTEURS FAVORISANTS	MEDICAMENTS		<ul style="list-style-type: none"> • Aspirine et Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) : <ul style="list-style-type: none"> – Responsables du SYNDROME DE FERNAND WIDAL : – Polypose naso-sinusienne – Asthme (sévère) – Intolérance à l'aspirine – Tous les anti-inflammatoires sont alors contre-indiqués lorsque le diagnostic est porté • Bronchoconstricteur type bêtabloquants chez l'asthmatique • Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : peuvent être responsables d'une toux et plus rarement, d'un bronchospasme ou d'un asthme • Traitements inhalés : de façon générale, ils peuvent potentiellement être responsables d'une toux et d'un bronchospasme
	TABA- GISME		<ul style="list-style-type: none"> • Le tabagisme maternel favorise le développement de l'asthme infantile
FACTEURS FAVORISANTS	POLLUTION ATMOSPHERIQUE ET/OU STYLE DE VIE		<ul style="list-style-type: none"> • FACTEURS PROTECTEURS : <ul style="list-style-type: none"> – Mode de vie « rural » : <ul style="list-style-type: none"> × Style de vie (vie à la ferme, nombreux enfants dans les fratries, niveau d'hygiène inférieur, multiplication des infections de la petite enfance) × Caractéristiques environnementales et nutritionnelles (endotoxines dans l'environnement des animaux de la ferme, consommation de lait cru...) × Animaux domestiques, comme les chats dès les 1^{ères} semaines de vie • FACTEURS FAVORISANTS : <ul style="list-style-type: none"> – Gaz d'échappement (combustion gasoil) – Mode de vie « urbain » : augmentation de la concentration de certains allergènes (acariens de la poussière de maison...) liée au chauffage central et à la politique d'isolement des habitations – Animaux domestiques, comme les chats lors de l'enfance et non dès les 1^{ères} semaines de vie (en effet, si l'exposition débute dès les 1^{ères} semaines de vie, elle semble protectrice, tandis qu'une exposition qui débute plus tardivement pendant l'enfance semble jouer un rôle plutôt néfaste) • Principe d'hypothèse dite « hygiéniste » entraînant une augmentation des maladies allergiques atopiques : <ul style="list-style-type: none"> – Le système immunitaire est insuffisamment sollicité au cours des 1^{ers} mois de vie – Il privilégierait les réponses cytokiniques Th2 et les réactions immunes qui lui sont associées – Ce qui favoriserait une augmentation des maladies allergiques atopiques
FACTEURS AGGRAVANTS (ASTHME)			<ul style="list-style-type: none"> • Tabagisme : <ul style="list-style-type: none"> – Mode : actif ou passif – Action : irritante et inflammatoire directe sur les voies aériennes • Pollution domestique ou atmosphérique : <ul style="list-style-type: none"> – Type : dioxyde de soufre, d'azote, particules de diesel, ozone – Action : augmentation de la sévérité de l'asthme dans nos sociétés occidentales • Infections : <ul style="list-style-type: none"> – Mode : <ul style="list-style-type: none"> × Exacerbations d'asthme chez l'enfant liées aux infections virales (VRS, virus <i>influenzæ</i>, <i>para-influenzæ</i>...) × Facteurs aggravants chez l'adulte • Maladies ORL : <ul style="list-style-type: none"> – Asthme et rhinite/sinusite fréquemment associés • Reflux gastro-œsophagien : <ul style="list-style-type: none"> – 3 fois plus fréquent chez l'asthmatique

- **Reflux gastro-œsophagien :**
 - 3 fois plus fréquent chez l'asthmatique
 - Exacerbation de la symptomatologie asthmatique
 - Peut être responsable d'un bronchospasme
- **Facteurs hormonaux :**
 - Type : puberté, ménopause, grossesse
 - Action : peuvent déséquilibrer une pathologie asthmatique
- **Facteurs psychologiques**
- **L'exercice :**
 - Action : peut favoriser un bronchospasme ou déclencher une crise

ITEM 115

D RHINITE ALLERGIQUE

CLASSIFICATION	<p>Périodicité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rhinites SAISONNIERES ou INTERMITTENTES : <ul style="list-style-type: none"> - Symptômes < 4 j/semaine - Ou symptômes < 4 semaines consécutives/an • Rhinites PER-ANNUELLES ou PERSISTANTES : <ul style="list-style-type: none"> - Symptômes > 4 j/semaine - Ou symptômes > 4 semaines consécutives <p>Gravité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • LEGERES : <ul style="list-style-type: none"> - Absence de troubles du sommeil, de perturbations des activités sociales, scolaires et professionnelles - Symptômes peu gênants • MODEREES-SEVERES : <ul style="list-style-type: none"> - Présence de troubles du sommeil, de perturbations des activités sociales, scolaires et professionnelles - Symptômes très gênants
SIGNES FONCTIONNELS	<p>TRIADÉ clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETERNUEMENTS en salve, précédant la rhinorrhée • RHINORRHEE BILATERALE claire aqueuse • OBSTRUCTION nasale bilatérale <p>Autres symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyposmie • Prurit nasal et palatin • Prurit oculaire, larmoiements, conjonctivite • Céphalées notamment frontales traduisant une participation sinusienne • Signes généraux dont les troubles du sommeil
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	<p>Devant une rhinite unilatérale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sinusite maxillaire aiguë ou chronique, d'origine dentaire • CORPS ETRANGER d'origine inconnue (évoqué chez un enfant ayant une rhinorrhée purulente fétide unilatérale, rebelle au traitement symptomatique) • Imperforation choanale unilatérale (passée inaperçue à la naissance) • CANCER NASO-SINUSIEN (rhinorrhée striée de sang s'accompagnant d'une obstruction nasale)

<p>EXAMENS CLINIQUES</p>	<p>INTERROGATOIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques : <ul style="list-style-type: none"> - PERIODICITE, caractère transitoire ou permanent - INTENSITE - GRAVITE : <ul style="list-style-type: none"> x Présence de troubles du sommeil, de perturbations des activités sociales, scolaires et professionnelles x Symptômes très gênants • ANTECEDENTS FAMILIAUX D'ATOPIE • Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> - Éternuements - Rhinorrhée - Obstruction nasale bilatérale • CIRCONSTANCES DE SURVENUE : <ul style="list-style-type: none"> - Professionnelle ou loisirs - Intérieur, extérieur - Facteurs favorisants : saison, contact, animaux, poussière, aspirine • Interrogatoire commun à tout BILAN ALLERGOLOGIQUE <p>EXAMEN PHYSIQUE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inspection : <ul style="list-style-type: none"> - Pyramide nasale : pli nasal horizontal marqué caractéristique chez l'enfant, lié aux frottements répétés du nez - Paupière : œdème palpébral, cème péri-orbitaire, second pli palpébral inférieur (observé en particulier lorsqu'une dermatite atopique est associée) - Recherche de PATHOLOGIES ATOPIQUES ASSOCIEES : <ul style="list-style-type: none"> - Dermatite atopique - Conjonctivite - Dyspnée sifflante, asthme • Rhinoscopie, NASOFIBROSCOPIE : <ul style="list-style-type: none"> - MUQUEUSE ŒDEMATEUSE, DECOLOREE, PALE ET HYPERTROPHIQUE - Sécrétions claires et translucides - ELIMINER : UNE DEVIATION SEPTALE, UNE SINUSITE CHRONIQUE, UNE POLYPOSE NASO-SINUSIENNE - Peut être normale en périodes d'accalmies cliniques ou montrer un œdème plus diffus dans les formes anciennes
<p>EXAMENS COMPLEMENTAIRES</p>	<p>BILAN D'IMAGERIE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non systématique • Radio des sinus : inutile et désuet • Scanner des sinus : <ul style="list-style-type: none"> - Permet de visualiser l'ensemble des cavités sinusiennes - Permet d'éliminer : une déviation septale, une sinusite chronique, une polypose naso-sinusienne <p>BILAN ALLERGOLOGIQUE CLASSIQUE COMPLET</p> <p>BILAN ALLERGOLOGIQUE SPECIFIQUE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'une hyperéosinophilie nasale : <ul style="list-style-type: none"> - Non réalisée en routine et non consensuelle - Réalisation d'un frottis ou d'un brossage nasal - Indications : suivi de la pathologie, sensibilité aux corticoïdes... - Résultats : <ul style="list-style-type: none"> - Une infiltration de la muqueuse par des polynucléaires éosinophiles n'est pas synonyme d'allergie - Une hyperéosinophilie importante sur le frottis nasal, associée à la négativité du bilan allergologique évoque une pathologie de type " NARES " (nonallergic rhinitis with eosinophilia) • TESTS DE PROVOCATION NASALE : <ul style="list-style-type: none"> - Permettent d'évaluer la réactivité spécifique de la muqueuse nasale à différents allergènes <p>Evalués par rhinomanométrie en mesurant les modifications manométriques nasales avant et après l'introduction de l'allergène</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résultats : un doublement des résistances ou des manifestations cliniques doses-dépendantes est considéré comme des tests positifs et spécifiques vis-à-vis des antigènes utilisés

EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Indications : <ul style="list-style-type: none"> - Discordance entre l'interrogatoire, les tests cutanés et/ou le dosage des IgE spécifiques - Eviter la réalisation de test de provocation bronchique beaucoup plus dangereux notamment chez le patient asthmatique - Intérêt en pathologie professionnelle pour la reconnaissance au titre de maladie professionnelle
TRAITEMENT	<p>LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DEPEND DE LA GRAVITE DE LA RHINITE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rhinites intermittentes légères : <ul style="list-style-type: none"> - Antihistaminique local ou oral - Ou décongestionnant • Rhinites intermittentes modérées-sévères et persistantes légères : <ul style="list-style-type: none"> - Antihistaminique oral ou local et/ou décongestionnant - Corticoïdes locaux - Symptomatologie réévaluée 2-4 semaines plus tard : - Si amélioration, le traitement est poursuivi pendant 1 mois - Sinon les posologies sont augmentées • Rhinites persistantes modérées-sévères : <ul style="list-style-type: none"> - Corticoïdes locaux - Réévaluées 2-4 semaines plus tard : <ul style="list-style-type: none"> x Si amélioration, le traitement est poursuivi pendant 1 mois x Sinon, après avoir éliminé une erreur diagnostique, une observance thérapeutique insuffisante, la posologie des corticoïdes locaux est augmentée - En fonctions des symptômes : <ul style="list-style-type: none"> x Rhinorrhée prédominante : anticholinergique associé x Eternuements prédominants : antihistaminique associé x Obstruction prédominante : corticothérapie systémique courte et décongestionnants locaux - Echec : avis chirurgical de désobstruction
	<p>EVICION ALLERGENIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> • BILAN ALLERGOLOGIQUE effectué et ALLERGENES CLAIREMENT IDENTIFIES • REGLES D'EVICIONS CLASSIQUES (cf. chapitre) • MESURES SPECIFIQUES DANS LE CADRE DES RHINITES ALLERGIQUES D'ORIGINE PROFESSIONNELLE : <ul style="list-style-type: none"> - Procédure de reconnaissance en tant que maladie professionnelle - Rôle du médecin du travail - Avis pour reclassement professionnel
	<p>TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX</p> <p>LOCAUX :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CORTICOIDES LOCAUX : <ul style="list-style-type: none"> - Sous forme de solution aqueuse - Pris le plus souvent de manière mono-quotidienne - Agissent sur tous les symptômes de la rhinite allergique - Prescrits en 1^{ère} intention dans les rhinites chroniques allergiques - Souvent associés à un traitement antihistaminique • ANTIHISTAMINIQUES LOCAUX : <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'effet secondaire général - Efficacité comparable à celle des antihistaminiques administrés par voie générale

		<p>GENERAUX :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANTIISTAMINIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - Efficaces essentiellement sur les éternuements et l'écoulement nasal, l'obstruction nasale est souvent mal contrôlée - Nombreuses molécules actuellement disponibles : Clarityne®, Xyzall®, Telfast®, Mizollen®, Alerius®... à utiliser en fonction de leur efficacité et de leur tolérance individuelle - Les antihistaminiques des nouvelle génération n'ont pas ou peu d'effet sédatif • CORTICOIDES : <ul style="list-style-type: none"> - En cure courte - Rhinite allergique particulièrement sévère, où l'intensité et la symptomatologie doivent être contrôlées rapidement - Eviter les corticoïdes injectables retard, qui ne sont justifiés que lorsqu'une rhinite saisonnière isolée est parfaitement contrôlée avec une seule injection annuelle
	TRAITEMENTS CHIRURGICAUX	<ul style="list-style-type: none"> • Turbinoplastie inférieure : <ul style="list-style-type: none"> - Cautérisation ou vaporisation au laser de la muqueuse du cornet inférieur • Turbinectomie inférieure : <ul style="list-style-type: none"> - Résection du cornet inférieur (architecture osseuse et muqueuse)
	IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Définition : <ul style="list-style-type: none"> - INJECTION SOUS-CUTANEE, DE FAÇON REPETEE, DE FAIBLES DOSES D'ALLERGENES PURIFIES (OU administration SUBLINGUALE/ORALE) - Proposée aux PATIENTS AYANT DES SYMPTOMES INTENSES chez qui les traitements chroniques médicamenteux sont indispensables, ou lorsque l'éviction est impossible - Dans le cadre de MONO-SENSIBILISATION (ou pauci-sensibilisation) • Caractéristiques : <ul style="list-style-type: none"> - L'immunothérapie est SPECIFIQUE, c'est-à-dire qu'elle n'est efficace que pour l'allergène qui sera utilisé - Concrètement cela signifie que chez un patient polysensibilisé on ne retiendra que rarement l'indication de l'immunothérapie - L'immunothérapie ne peut s'envisager que lorsqu'un MECANISME ALLERGIQUE DE TYPE IgE A ETE PROUVE (tests cutanés, IgE spécifiques) - Avant d'entreprendre une immunothérapie, il faut avoir suffisamment de PREUVES DE LA RESPONSABILITE DE L'ALLERGENE dans le déclenchement des manifestations - L'EVICION DE L'ALLERGENE responsable, lorsqu'elle est possible, doit toujours être essayée avant toute indication de désensibilisation - L'immunothérapie n'est pas indiquée si la symptomatologie est très intermittente et très peu invalidante (soulagée par un traitement symptomatique ponctuel peu contraignant pour le malade) - Lorsque l'indication d'une désensibilisation est portée pour un asthme allergique, il est nécessaire que cet ASTHME AIT ETE STABILISE PREALABLEMENT par un traitement symptomatique approprié - Pour entreprendre une désensibilisation, il faut s'assurer que le malade sera COMPLIANT et en acceptera les contraintes

- **Indications :**
 - **ACARIENS**, chez des patients mono- ou pauci-sensibilisés
 - **POLLENS**, chez des patients mono- ou pauci-sensibilisés
 - **POILS D'ANIMAUX** (chats) : efficacité variable
 - **MOISSISSURES** : efficacité variable
- **Voie d'administration :**
 - **Sous-cutanée** : bonne efficacité, durable, peu contraignant, fréquence d'administration espacée
 - **Voie sublinguale/orale** : efficacité correcte, plus ou moins durable, peu contraignant, fréquence d'administration rapprochée
- **Techniques et surveillance d'une désensibilisation :**
 - Désensibilisation classique réalisée au moyen d'injections sous-cutanées d'allergènes, avec des **DOSES PROGRESSIVEMENT CROISSANTES**, en général avec un **RYTHME HEBDOMADAIRE**, puis **bimensuel**, puis **mensuel** après l'obtention de la dose d'entretien
 - Les injections sont faites **SOUS UNE SURVEILLANCE médicale proche afin de pouvoir traiter immédiatement tout incident majeur, en particulier le choc anaphylactique ou le bronchospasme**. Il est demandé au malade de rester sous surveillance médicale ½ heure après l'injection
 - Désensibilisation accélérée possible en quelques jours, puis rappels mensuels de la dose d'entretien effectués sous contrôle médical constant en clinique ou en milieu hospitalier
 - Il existe des **CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES : MALADIES SEVERES A MECANISME IMMUNOLOGIQUE, CANCERS, MALADES SOUS B-BLOQUANTS**
 - La **durée d'une désensibilisation**, lorsqu'elle est efficace, est en général au **MINIMUM DE 3 ANS**

ITEM 115

SINUS ET ALLERGOLOGIE, SINUSITE « ALLERGIQUE » POLYPOSE NASO-SINUSIENNE (SYNDROME DE WIDAL)

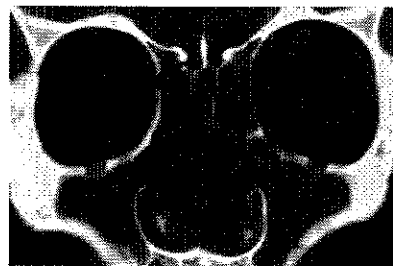
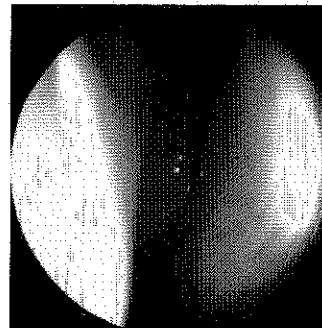
PATHOLOGIES SINUSIENNES EN ALLERGOLOGIE

Les pathologies sinusiennes en relation avec des manifestations allergiques sont :

- **La SINUSITE « ALLERGIQUE » :**
 - Entité non spécifique :
 - x **D'appellation non consensuelle**
 - x Correspondant en réalité à une sinusite classique de localisation variable
 - Cause physiopathologique :
 - x **Rhinite chronique**
 - x **Hypertrophie de la muqueuse nasale chronique**
 - x **Sténose des méats inférieurs, moyens et supérieurs**
 - x Mauvais drainage des cavités sinusiennes
 - x Stase sinusienne
 - x **Sinusite**
 - x Caractéristiques : cf. question n°90 « Infections naso-sinusiennes de l'enfant et de l'adulte »
- **La POLYPOSE NASO-SINUSIENNE :**
 - **Liens avec l'allergologie :**
 - x **Etiologie** : actuellement discutée, le facteur atopique serait en partie responsable de cette pathologie
 - x **Lien avec l'asthme** : le **syndrome de Widal** associe l'asthme, la polypose naso-sinusienne et l'intolérance à l'aspirine
 - x Caractéristiques : cf. ci-après

POLYPOSE NASO-SINUSIENNE

DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie inflammatoire chronique correspondant à une SINUSITE CHRONIQUE INFLAMMATOIRE • Caractérisée par : <ul style="list-style-type: none"> – Une congestion des muqueuses nasales et sinusiennes (comme dans la maladie asthmatique) – L'apparition de polypes • Etiologie et mécanismes physiopathologiques : <ul style="list-style-type: none"> – Ils restent mal connus – Ils sont en partie liés à des manifestations allergiques • Association pathologique : SYNDROME DE WIDAL : <ul style="list-style-type: none"> – POLYPOSE NASO-SINUSIENNE – ASTHME – INTOLERANCE A L'ASPIRINE
CLINIQUE	<p>INTERROGATOIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recherchant les signes fonctionnels : <ul style="list-style-type: none"> – OBSTRUCTION NASALE – ANOSMIE, agueusie – RHINORRHEE – Douleurs (sur le front, l'œil, les maxillaires) – Eternuements • Recherche de signes évoquant un processus malin : <ul style="list-style-type: none"> – Atteinte unilatérale – Rhinorrhée sanglante • Bilan allergologique : <ul style="list-style-type: none"> – Rechercher un ASTHME, UNE INTOLERANCE A L'ASPIRINE – Interrogatoire allergologique (cf. chapitre) <p>EXAMEN CLINIQUE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rhinoscopie et FIBROSCOPIE NASALE : <ul style="list-style-type: none"> – Signes : <ul style="list-style-type: none"> × CONGESTION DES MUQUEUSES NASALES ET SINUSIENNES × PRESENCE DE POLYPES × Aspect de la rhinorrhée – Classification : <ul style="list-style-type: none"> × Stade I : polypes localisés au méat moyen × Stade II : polypes développés dans la fosse nasale ne dépassant pas la limite supérieure du cornet inférieur × Stade III : polypes développés dans la fosse nasale dépassant la limite supérieure du cornet inférieur × Stade IV : polypes atteignant le plancher des fosses nasales
EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<p>SCANNER DES SINUS :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réalisé lors du bilan initial ou après un 1^{er} traitement • But : <ul style="list-style-type: none"> – Confirmer le diagnostic – Préciser l'extension de la maladie – Apprécier la réponse au traitement – Guider une éventuelle chirurgie – Eliminer les diagnostics différentiels



	BILAN ALLERGOLOGIQUE : <ul style="list-style-type: none"> • En fonction du terrain et de l'interrogatoire • Consultation allergologique • Examens complémentaires orientés • Un bilan sanguin à la recherche de facteurs allergiques sera demandé ainsi que pour la réalisation de test cutané Bilan pneumologique : <ul style="list-style-type: none"> • Consultation pneumologique • En cas d'asthme associé 	
DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	Devant des manifestations unilatérales : <ul style="list-style-type: none"> • Polype de Killian : <ul style="list-style-type: none"> – Polype bénin qui naît dans le sinus maxillaire puis s'étend dans le nez pour l'obstruer complètement – Diagnostic : clinique et scanner – Traitement : chirurgical par polypectomie • ADENOCARCINOME SINUSIEN : <ul style="list-style-type: none"> – Clinique : atteinte UNILATERALE, DOULEURS ET SAIGNEMENTS – Examens complémentaires : scanner, IRM • Papillome inversé : tumeur bénigne pouvant dégénérer 	
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Le traitement médical repose sur : <ul style="list-style-type: none"> – CORTICOTHERAPIE LOCALE (CORTISONE) AU LONG COURS – ENTRECOURTEE DE CORTICOIDES PAR VOIE GENERALE (ORALE) – AVEC ANTIBIOTHERAPIE EN CAS DE SURINFECTIONS • Le traitement CHIRURGICAL est indiqué en cas : <ul style="list-style-type: none"> – D'ECHEC DU TRAITEMENT MEDICAL – De CONTRE-INDICATION A LA CORTICOTHERAPIE 	
	MEDICAL	<ul style="list-style-type: none"> • MESURES HYGIENO-DIETETIQUES : <ul style="list-style-type: none"> – Lavage quotidien des fosses nasales (permet une meilleure efficacité des corticoïdes locaux) – Arrêt du tabac, irritant pour le nez – Traitement d'un éventuel reflux gastro- oesophagien associé – EVICTION TOTALE DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS EN CAS DE SYNDROME DE WIDAL • CORTICOIDES LOCAUX : <ul style="list-style-type: none"> – Par voie nasale – Prescrits tout au long de l'année – A la dose de 1 à 2 pulvérisations par jour – N'exposent pas le patient aux risques de la corticothérapie au long cours • CORTICOIDES PAR VOIE GENERALE (VOIE ORALE) : <ul style="list-style-type: none"> – Prescrits à la dose de 1 mg/kg/jour – En cure courte de 6 à 10 jours – En l'absence de contre-indications (diabète, hypertension artérielle, ostéoporose...) – Sans dépasser un maximum de 3 à 4 cures par an espacées de 3 mois – Seul traitement médical capable de diminuer de façon efficace le volume des polypes • ANTIBIOTIQUES : <ul style="list-style-type: none"> – En cas de surinfection • ANTIISTAMINIQUES : <ul style="list-style-type: none"> – Traitement d'appoint – En cas d'allergie reconnue

	CURES THERMALES	<ul style="list-style-type: none"> Elles ont un intérêt surtout après chirurgie pour l'élimination des croûtes en association avec la corticothérapie locale On préférera les eaux bicarbonatées en cas d'allergie et les eaux soufrées en cas d'infections. (Il en est de même pour l'aérosolthérapie)
	(CRENOTHERAPIE)	
	CHIRURGICAL	<ul style="list-style-type: none"> INDICATIONS : <ul style="list-style-type: none"> – ECHEC DU TRAITEMENT MEDICAL – CONTRE-INDICATION A LA CORTICOTHERAPIE Buts : <ul style="list-style-type: none"> – Lever l'obstruction nasale – Diminuer la fréquence des infections – Retrouver l'odorat si la perte n'est pas trop ancienne Type : <ul style="list-style-type: none"> – Chirurgie endoscopique sinusienne – Polypectomie – Selon la localisation de l'atteinte sinusienne : <ul style="list-style-type: none"> × Méatotomie moyenne (sinus maxillaire) × Ethmoïdectomie (sinus ethmoïdal) × Sphénoïdectomie (sinus sphénoïde) Suivi : le traitement chirurgical n'exclut pas un traitement corticoïde local afin d'éviter des récives

ITEM 115

F ŒDEME LARYNGE ALLERGIQUE

ETIOLOGIES	Principales étiologies : <ul style="list-style-type: none"> Allergènes : <ul style="list-style-type: none"> – Aliments – Piqure d'insectes – Médicaments Substances libératrices d'histamine : codéine, morphine Etiologies en fonction de l'âge : <ul style="list-style-type: none"> ENFANT (peu fréquent chez les jeunes enfants jusqu'à 6 ans mais concerne 12% des 6-15 ans) : <ul style="list-style-type: none"> – ALIMENTS ADULTE : <ul style="list-style-type: none"> – PIQURE D'INSECTE – MEDICAMENTEUSE – SUBSTANCES LIBERATRICES D'HISTAMINE : CODEINE, MORPHINE
SIGNES FONCTIONNELS	<ul style="list-style-type: none"> Installation BRUTALE DYSPNEE INSPIRATOIRE DYSPHONIE DYSPHAGIE Asphyxie jusqu'à la perte de connaissance Signes associés : <ul style="list-style-type: none"> – Tableau d'allergie grave avec choc anaphylactique – Œdème de Quincke : œdème de la face, des lèvres, de la langue s'étendant au larynx – Urticaires
EXAMEN CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> URGENCE VITALE : <ul style="list-style-type: none"> – NE PAS RETARDER LE TRAITEMENT – TENSION ARTERIELLE ET SATURATION – DIAGNOSTIC CLINIQUE reposant sur l'anamnèse et la symptomatologie – TRAITEMENT EN URGENCE DES LE DIAGNOSTIC SUSPECTE La nasofibroscopie montrerait un œdème de la luette
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> CORTICOTHERAPIE INTRAVEINEUSE ADRENALINE SOUS-CUTANEE +/- INTUBATION +/- TRACHEOTOMIE

**DIAGNOSTIC
DIFFERENTIEL
DES DYSPNEES
LARYNGEES**

- **Période néonatale :**
 - Laryngomalacie ou stridor congénital idiopathique
 - Paralysie laryngée surtout bilatérale, sténose congénitale, palmure ou diaphragme laryngé, kyste sus-glottique
- **Chez l'enfant de moins de 6 mois**
 - Angiome sous-glottique
 - Papillomatose laryngée post-infection virale
- **Chez l'enfant de plus de 6 mois :**
 - **CORPS ETRANGER**
 - **LARYNGITE AIGUE SOUS-GLOTTIQUE**
 - **EPIGLOTTITE AIGUE**
 - Laryngite aiguë striduleuse
 - Laryngo-trachéo-bronchite bactérienne
 - Papillomatose laryngée
- **Adulte :**
 - Corps étrangers
 - Epiglottite aiguë
 - Œdème traumatique ou allergique
 - Sténose post-intubation

ITEM 115

G ASTHME

Question traitée dans l'item 226 :

N° 226. Asthme de l'enfant et de l'adulte


- Diagnostiquer un asthme de l'enfant et de l'adulte.
- Identifier les situations d'urgence (P) et planifier leur prise en charge.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours.

ITEM 115

H ALVEOLITE
DEFINITION

- **Dénomination :**
 - **PNEUMOPATHIES D'HYPERSENSIBILITE**
 - **ALVEOLITES ALLERGIQUES EXTRINSEQUES**
- **Définition :**
 - **Maladies inflammatoires pulmonaires diffuses**
 - **Dues à l'inhalation répétée :**
 - × De **contaminants organiques** (protéines animales ou végétales)
 - × Ou de **substances inorganiques** (médicaments, substances chimiques)
 - Peut survenir à tous les âges, mais survient surtout chez l'**adulte = exposition professionnelle**
 - Sex-ratio : homme = femme
- Indépendamment de l'agent causal, les pneumopathies d'hypersensibilité ont des caractères communs :
 - **ATTEINTE DES VOIES AERIENNES DISTALES, DES ALVEOLES ET DE L'INTERSTITIUM**
 - Interstitium infiltré par des cellules mononucléaires avec formation d'un granulome et augmentation de l'activité macrophagique
 - **PRESENCE D'ANTICORPS SERIQUES, LES PRECIPITINES, DIRIGES CONTRE L'AGENT CAUSAL** et absence d'activation du complément
 - IgE et éosinophilie normales dans la forme chronique
 - Tableau clinique variable avec forme aiguë, subaiguë ou chronique

FACTEURS DE RISQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Intensité de l'exposition • TAILLE DES PARTICULES (les particules de moins de 5 µm et surtout celles de MOINS DE 2 µm atteignent le poumon profond) • Maladie plus fréquente chez le non-fumeur • Facteurs prédisposants individuels, mais PAS DE RELATION DIRECTE AVEC LE TERRAIN ATOPIQUE, les groupes sanguins ou HLA
ETIOLOGIES	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalation d'ANTIGENES ORGANIQUES : <ul style="list-style-type: none"> – POUMON DE FERMIER : inhalation d'ACTINOMYCETES lors de manipulation de foin moisi – POUMON DES ELEVEURS D'OISEAUX : chez les éleveurs ou les particuliers ; surtout pigeons, tourterelles et perruches, mais tous les oiseaux peuvent être en cause. L'antigène est présent dans les DEJECTIONS. – Maladie des climatiseurs ou des humidificateurs : actinomycètes thermophiles – Maladie des éleveurs d'animaux de laboratoire : sérum et urine de rat par exemple – Maladie des fromagers : moisissures ou acariens des croûtes de fromage – Maladie des champignonnistes : actinomycètes thermophiles et moisissures – Maladie des malteurs : <i>Aspergillus</i> – Maladie des grainetiers et des minotiers : actinomycètes – Maladie des travailleurs de la canne à sucre : bagassose • Inhalation de SUBSTANCES CHIMIQUES : <ul style="list-style-type: none"> – Isocyanates : toluène diisocyanate (TDI), méthylène diisocyanate (MDI) – Anhydride phtalique et méllitique – Poudre à récurer • PNEUMOPATHIES MEDICAMENTEUSES : METHOTREXATE
SIGNES CLINIQUES	<p>FORME AIGUE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les symptômes apparaissent 6 HEURES APRES L'EXPOSITION ALLERGENIQUE et réalisent un TABLEAU DE PNEUMOPATHIE AIGUE INFECTIEUSE • Les signes cliniques rétrocedent en 24 à 48 h, mais réapparaissent lors d'une nouvelle exposition allergénique : <ul style="list-style-type: none"> – Fièvre pouvant atteindre 40°C – Dyspnée, toux – Malaise – Myalgies, arthralgies – Hémoptysies ou expectoration rares – Crépitations diffus prédominant en fin d'inspiration <p>Forme chronique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signes cliniques chroniques, d'installation rapide, sans exacerbation aiguë, réalisant un TABLEAU DE FIBROSE IDIOPATHIQUE : <ul style="list-style-type: none"> – Dyspnée d'effort rapidement progressive – Toux – Anorexie et amaigrissement – Asthénie – Crépitations diffus prédominant en fin d'inspiration – Cyanose – Signes de cœur pulmonaire avec insuffisance cardiaque droite
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	<ul style="list-style-type: none"> • Forme aiguë : <ul style="list-style-type: none"> – PNEUMOPATHIE AIGUE BACTERIENNE (mycoplasme) – Grippe – Pneumocystose – Pneumopathie fongique • Forme chronique (diagnostic d'une pneumopathie interstitielle chronique) : <ul style="list-style-type: none"> – SARCOIDOSE – PNEUMOCONIOSE – Histiocytose X – Tuberculose – Sclérodémie – Pneumopathie médicamenteuse – Poumon rhumatoïde – Insuffisance cardiaque – Lymphangite carcinomateuse – Lupus érythémateux disséminé – Hémosidérose - Fibrose idiopathique

<p>ANATOMIE PATHOLOGIE</p>  <p>Pour aller plus loin</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Forme aiguë : <ul style="list-style-type: none"> - Parois alvéolaires infiltrées par des polynucléaires, des lymphocytes, des macrophages, des cellules plasmatiques - Peu d'éosinophiles - Exsudat et œdème dans les alvéoles - Capillaires alvéolaires sièges de thrombus plaquettaires et de dépôts de fibrine, mais pas de lésion de vascularite • Forme chronique : <ul style="list-style-type: none"> - Inflammation des alvéoles et de l'interstitium avec présence de lymphocytes, de cellules plasmatiques et d'histiocytes, et formation de granulome sans caséum - Bronchioles sièges d'une inflammation localisée granulomateuse - Fibrose interstitielle
<p>EXAMENS COMPLEMENTAIRES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EXAMENS BIOLOGIQUES : <ul style="list-style-type: none"> - HYPERLEUCOCYTOSE A POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES - Augmentation de la VS - Parfois, latex Waaler-Rose positif - HEMOCULTURES NEGATIVES, cultures de l'expectoration ou des prélèvements de gorge négatives - ANTICORPS IGG, PRECIPITINES, DIRIGES CONTRE L'ANTIGENE EN CAUSE. MAIS 40 A 50% DES PATIENTS EXPOSES ASYMPTOMATIQUES ONT DES PRECIPITINES SERIQUES
<p>EXAMENS COMPLEMENTAIRES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RADIO DE THORAX et SCANNER THORACIQUE : précisent les images mais ne permettent pas de poser le diagnostic : <ul style="list-style-type: none"> - Forme aiguë : <ul style="list-style-type: none"> x Radiographie anormale dans 30 à 40% des cas x Syndrome interstitiel diffus x Opacités : nodulaires fines de 1-3 mm de taille, linéaires, parfois systématisées à un lobe x Normalisation de la radiographie entre les épisodes - Forme chronique : <ul style="list-style-type: none"> x Opacités réticulo-nodulaires x Opacités linéaires et nodulaires évoluant avec la progression de la maladie, d'un aspect fin à des images plus importantes x Pas d'adénopathie hilare, pas d'épanchement pleural, pas de pneumothorax x Prédominance des images aux lobes supérieurs dans 40 à 50% des cas, avec images d'épaississement bronchique et de bronchectasies • Tests cutanés : peu d'antigènes disponibles et usage limité • Tests de provocation : valeur diagnostique excellente mais DANGEREUX, à pratiquer dans les cas diagnostiques difficiles en milieu hospitalier spécialisé • EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES (EFR) : <ul style="list-style-type: none"> - Trouble ventilatoire restrictif (diminution de la capacité pulmonaire totale) - Diminution de la capacité de transfert du CO, diminution de la compliance pulmonaire - Le VEMS (volume expiratoire maximal par seconde), la capacité vitale (CV) et le VEMS/CV peuvent être normaux ou diminués s'il existe une composante obstructive (broncho-alvéolite allergique) - Hypoxémie de repos souvent importante, mais peu de désaturation à l'exercice • Lavage broncho-alvéolaire (LBA) : hypercellularité avec hyperlymphocytose (60-80%) surtout de type CD8 et augmentation des polynucléaires neutrophiles • Biopsie pulmonaire : rarement nécessaire si le traitement et l'éviction allergénique entraînent une amélioration

TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • L'ÉViction DE L'AGENT CAUSAL ALLERGENIQUE est la 1^{ère} mesure thérapeutique • CORTICOIDES : <ul style="list-style-type: none"> – Prednisone à fortes doses 2 mg/kg/j – Traitement d'attaque de 1 à 2 semaines, puis diminution progressive des doses – Un traitement alterné 1 jour sur 2, si l'éviction allergénique est impossible, peut aider, mais peut également ne pas prévenir la progression <p>MESURES ASSOCIEES à la corticothérapie au long cours</p> <ul style="list-style-type: none"> • BRONCHODILATATEURS : ils peuvent améliorer les symptômes chez quelques patients • OXYGENOTHERAPIE DE LONGUE DUREE parfois nécessaire
COMPLICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • FIBROSE INTERSTITIELLE progressive avec insuffisance respiratoire • Cœur pulmonaire chronique et insuffisance cardiaque droite
PRONOSTIC	<ul style="list-style-type: none"> • Pronostic excellent avec normalisation histologique si traitement précoce • Risque d'évolution vers une insuffisance respiratoire grave irréversible en cas de poursuite de l'exposition • Stabilisation des formes sévères et avancées avec : <ul style="list-style-type: none"> – Eviction allergénique – Traitement anti-inflammatoire • En outre, il faut noter qu'une exposition chronique peut entraîner une diminution des symptômes, pouvant faire croire à tort à un arrêt de la progression de la maladie

ITEM 115

SUIVI

HISTOIRE EVOLUTIVE DES ALLERGIES RESPIRATOIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Chez le jeune nourrisson, les 1^{ères} MANIFESTATIONS représentent : <ul style="list-style-type: none"> – L'allergie alimentaire – La dermatite atopique • PAR LA SUITE, se développent : <ul style="list-style-type: none"> – Des sensibilisations respiratoires – D'autres allergies alimentaires – Un asthme – Une rhinite • Les principaux symptômes des allergies respiratoires sont la rhinite et l'asthme dont l'allergène principal est l'acarien quel que soit l'âge • Le DIAGNOSTIC ALLERGOLOGIQUE repose sur : <ul style="list-style-type: none"> – Un interrogatoire minutieux – Les tests cutanés – Un dosage biologique peut compléter les investigations – Des tests de provocation peuvent aussi être utiles • Le TRAITEMENT associe : <ul style="list-style-type: none"> – L'éviction et l'éducation du patient concernant les mesures hygiéno-diététiques – Le traitement des symptômes à long terme et lors des crises – L'immunothérapie dans certaines indications
SUIVI D'UNE ALLERGIE RESPIRATOIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie respiratoire démontrée : <ul style="list-style-type: none"> – Il est recommandé de VERIFIER LE BILAN ALLERGOLOGIQUE AUX AGES DE 6 ET 12 ANS (le nombre de sensibilisations augmentant avec l'âge) – Pas de suivi particulier défini de façon consensuelle • Rhinite : <ul style="list-style-type: none"> – Consultation au moins 1 fois par an – Consultation à la demande en fonction des symptômes • Asthme : <ul style="list-style-type: none"> – Cf. question 226 – Adapter en fonction du stade de l'asthme

SYNTHÈSE ET MOTS CLÉS



- 2 manifestations cliniques de l'allergie respiratoire : rhinite et asthme.
- 4 acteurs : allergène, réaction immunitaire IgE-dépendante, inflammation rhino-sinusienne, manifestations cliniques en rapport avec cette inflammation.
- Confirmation de l'allergie : atopie et sensibilisation (tests cutanés) + allergie (relation allergène/clinique) + responsabilité de l'allergène dans la gravité et la pérennité des symptômes.
- Traitement rhinite : corticoïdes inhalés, antihistaminiques.
- Prévention de l'allergie : éviction de l'allergène et éducation thérapeutique.
- Allergie respiratoire professionnelle : déclaration de maladie professionnelle et réparation.

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 115

Année	Source	Titre
-	-	Aucune conférence de consensus ou recommandations

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 115

Année	Contenu
2005	Dossier 4 - Asthme professionnel
2007	Dossier 7 - Asthme professionnel

DEFICITS IMMUNITAIRES : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, DIAGNOSTIQUES ET PRINCIPES DE TRAITEMENT

Item
115 bis
Module 8
Partie I



OBJECTIFS DE L'ECN

- Argumenter les principales situations cliniques et/ou biologiques faisant suspecter un déficit immunitaire chez l'enfant et chez l'adulte



MOTS CLES

- Déficit immunitaire primitif
- VIH
- Infections à répétition
- Cancers

Pour mieux comprendre

- Les déficits immunitaires (DI) caractérisent toutes les anomalies de l'immunité innée et acquise en pathologie humaine
- 2 types :
 - Héritaires : généralement de découverte précoce, mais peuvent aussi n'être dépistés qu'à l'âge adulte
 - Secondaires (cf ci-dessous)
- Dépistage devant des infections à répétitions (variable en fonction du type d'immunité atteinte), ou des manifestations non infectieuses (dysrégulation du système immunitaire, anomalies de la réparation de l'ADN, cancers, complications des infections récurrentes)

ITEM 115 bis

A DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

EPIDEMIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquence estimée à 1/5000 (fréquence limite des maladies orphelines : 1/2000) • + de 130 DI décrits, avec les bases moléculaires identifiées • Age de découverte précoce (enfance), sauf le déficit immunitaire commun variable (20-30 ans en général)
QUAND L'EVOQUER ?	<ul style="list-style-type: none"> • Infections récidivantes des voies respiratoires : <ul style="list-style-type: none"> • > 8 otites/ans chez l'enfant de moins de 4 ans • > 4 otites/ans chez l'enfant de plus de 4 ans • > 2 pneumonies ou 2 sinusites/ans • infections sévères à germes de type neisseria (méningocoque) • infections récurrentes à pyogènes (cutanée, tissulaire, invasive) • infections récurrentes avec le même type de pathogène • infections inhabituelles ou d'évolution inhabituelle (candidose cutanée récidivante, infection par un germe opportuniste...) • cassure de la courbe staturo-pondérale et/ou diarrhée persistante • antécédents familiaux de DIH.

QUEL BILAN ?	<ul style="list-style-type: none"> NFS : lymphopénie (déficit cellulaire), neutropénie, atteintes des autres lignées Frottis sanguin : recherche de corps de Jolly (asplénie ou hyposplénie) EPS et dosage pondéral des Ig sériques : diagnostic des déficits immunitaires humoraux (B) ou combinés (B et T), rajouter dosage des sous-classes d'IgG si plus de 18 mois. Phénotypage lymphocytaire en cas de lymphopénie Dosage du complément (CH50, C4, C3)
ETIOLOGIES	<ul style="list-style-type: none"> Déficit cellulaire T : déficit immunitaire combiné sévère (DICS) caractérisé par une diminution ou une absence de lymphocytes T dès la naissance, à l'origine d'infection opportunistes <p>Exemples : syndrome de DiGeorge, syndrome de Wiskott-Aldrich, déficit du CD3, CD45, déficit en JAK3, déficit de la protéine du gène ARTEMIS, en ADA ou RAG-1 ou 2</p> <ul style="list-style-type: none"> Déficit cellulaire B : déficit en anticorps. Débute généralement vers l'âge de 6 mois, à la disparition des immunoglobulines G maternelles. Se caractérise essentiellement par des infections à pyogènes récidivantes touchant l'appareil respiratoire (ORL et pulmonaire), souvent associé à une hypoplasie des organes lymphoïdes (ganglions, amygdales). Evolution chez l'adulte vers des dilatations de bronches, emphysème et insuffisance respiratoire en cas de diagnostic tardif. <p>Exemples : agammaglobulinémie de Bruton, syndrome hyper IgM, déficit immunitaire commun variable ou hypogammaglobulinémie d'expression variable.</p> <ul style="list-style-type: none"> Déficit des phagocytes et du complément Déficit de l'immunité innée Pathologie auto inflammatoire Défaut de l'homéostasie du système immunitaire
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> OBJECTIF : apporter une protection vis-à-vis des infections récidivantes, en maintenant un taux d'IgG protecteur En cas d'hypogammaglobulinémie : perfusion d'immunoglobulines polyvalentes en IV toutes les 4 semaines ou toutes les semaines en SC

ITEM 115 bis

A DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES

ETIOLOGIES	<ul style="list-style-type: none"> INFECTIONS RETROVIRALES (VIH/SIDA ou HLTV1) : lymphopénie CD4 compliqué d'infections opportunistes et/ou de tumeurs malignes HÉMOPATHIES MALIGNES : les hémopathies lymphoïdes sont responsables d'une hypogammaglobulinémie et/ou de déficits fonctionnels des lymphocytes T favorisant respectivement les infections bactériennes aux germes encapsulés et les infections opportunistes (zona, pneumocystose). Les leucémies aiguës sont à l'origine de neutropénies, caractérisées par des infections bactériennes et fongiques.
------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>IATROGENIE</u> : les corticoides ont une action immunomodulatrice multiple (diminution de la phagocytose, hypogammaglobulinémie, déficit fonctionnel des lymphocytes T) favorisant les infections bactériennes, fongiques et opportunistes. Les immunosuppresseurs conventionnels agissent essentiellement sur les lymphocytes T (risque d'infections opportunistes) • <u>SYNDROME DE GOOD</u> : hypogammaglobulinémie + lymphopénie B profonde + déficit cellulaire secondaire à un thymome. Début habituel vers l'âge de 50 ans, nécessitant une tomodensitométrie systématique devant cette association biologique.
PRISE EN CHARGE	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Prophylaxie anti infectieuse</u> : • Cotrimoxazole (prévention de la pneumocystose et de la toxoplasmose dans les déficits cellulaires) • Valaciclovir (prévention des infections à HSV et VZV) • Oracilline si splénectomie ou asplénisme fonctionnel, souvent associée à une substitution en immunoglobulines • Vaccinations : à réaliser dès que possible. Les vaccins vivants atténués sont cependant contre-indiqués en cas de déficit de l'immunité cellulaire et un déficit cellulaire ou humoral rend la réponse vaccinale aléatoire. • <u>Substitution en Ig IV ou SC</u> : surveillance par le dosage pondéral des IgG (cible > 5 à 8 g/l) • <u>Antibiothérapie curative</u> : documenter tout épisode infectieux pour un traitement ciblé. Traitement systématique des infections ORL et bronchopulmonaires pour éviter le risque de séquelles (dilatation des bronches) • <u>Allogreffe de cellules souches hématopoïétique</u>, thérapies géniques : pour les déficits sévères et compliqués • <u>Kinésithérapie respiratoire</u> : indispensable pour éviter les surinfections bronchiques et les dilatations des bronches • <u>Mesures psycho sociales</u> : prestation adultes handicapés, soutien psychologique...

PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES : Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement

Item
116
-
Module 8
Partie I

Chapitre 6



OBJECTIFS DE L'ECN

- Expliquer l'épidémiologie, les facteurs favorisants et l'évolution des principales pathologies auto-immunes d'organes et systémiques.
- Interpréter les anomalies biologiques les plus fréquentes observées au cours des pathologies auto-immunes.
- Argumenter les principes du traitement et de la surveillance au long cours d'une maladie auto-immune.



MOTS CLÉS

- ACAN/anticorps anti-tissus
- ANCA
- Maladies systémiques/pathologies d'organes
- Corticothérapie et mesures associées

Pour mieux comprendre

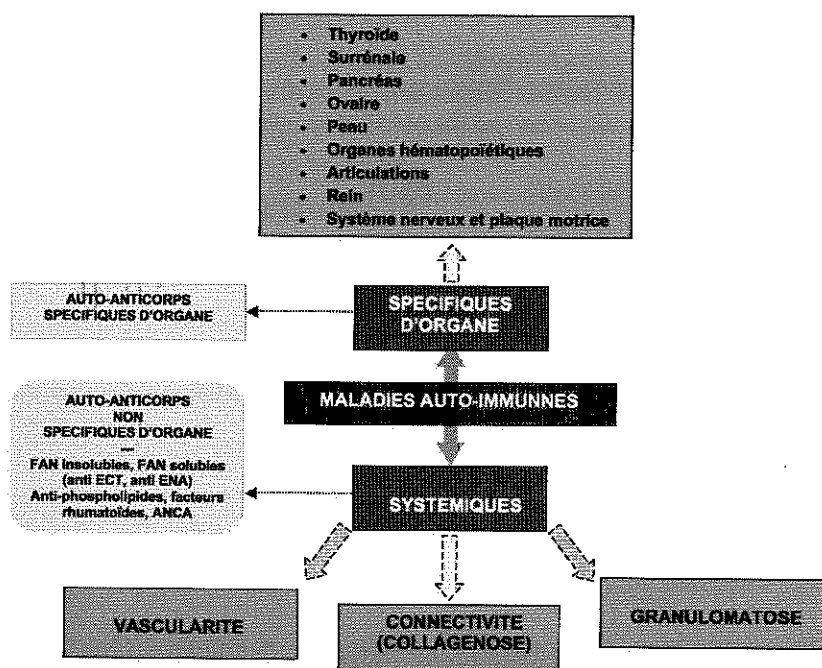
- Les pathologies auto-immunes sont liées à la reconnaissance des antigènes du soi par le système immunitaire du patient. La physiopathologie complète est encore méconnue.
- Le dosage des auto-anticorps suivant les différentes techniques (ACAN, ANCA...) est le reflet de cette auto-immunité.
- L'antigène identifié oriente vers la pathologie spécifique.
- Les traitements de référence restent les corticoïdes et les différents traitements immunosuppresseurs pour réduire la réaction immunitaire contre les antigènes cibles.

ITEM 116

A INTRODUCTION

- Les maladies auto-immunes sont des maladies dans lesquelles les lésions observées sont dues à la mise en jeu d'une réaction immunitaire vis-à-vis des constituants du soi. Cependant, la présence d'auto-anticorps, généralement à taux faible et non pathogènes, est un phénomène normal chez un sujet sain.
- Les maladies auto-immunes (MAI) ne peuvent donc être définies que sur un ensemble de critères cliniques et biologiques, parmi lesquels le titre des auto-anticorps est fondamental. Ces maladies peuvent être schématiquement divisées en maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou de tissus (thyroïdites auto-immunes, myasthénie, pemphigus...) et maladies systémiques.
- La prévalence globale des MAI fait de ce groupe de maladies un problème de Santé Publique, au même titre que les maladies cardiovasculaires et cancéreuses, et une meilleure compréhension (loin d'être encore parfaite...) de leur physiopathologie a permis des progrès considérables dans la thérapeutique des plus graves d'entre elles.

B GENERALITES



C DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE

DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • Ensemble de pathologies : <ul style="list-style-type: none"> – Se produisant par une REACTION IMMUNITAIRE : <ul style="list-style-type: none"> × INAPPROPRIÉE × DIRIGÉE CONTRE LES ANTIGÈNES DU SOI – Pouvant être de 2 TYPES : <ul style="list-style-type: none"> × SPECIFIQUE D'ORGANE × SYSTEMIQUE : <ul style="list-style-type: none"> → VASCULARITE → CONNECTIVITE → GRANULOMATOSE • Physiopathologie : <ul style="list-style-type: none"> – A l'état physiologique, les mécanismes de tolérance immunitaire contrôlent le niveau d'activation des lymphocytes T et B périphériques vis-à-vis des auto-antigènes exprimés par les tissus de l'organisme – Lors de maladies auto-immunes, il existe : <ul style="list-style-type: none"> × Une RUPTURE DE CES MECANISMES DE TOLERANCE × La PRESENCE D'AUTO-ANTICORPS
------------	--

PHYSIO-PATHOLOGIE	ETAT PHYSIOLOGIQUE : TOLERANCE AU SOI	<p>Définition :</p> <ul style="list-style-type: none"> Etat de non réponse immunitaire à un antigène spécifique du soi Phénomène actif, induit par un contact préalable avec l'antigène Implique les lymphocytes T, et, à un moindre degré, les lymphocytes B <p>Principes :</p> <ul style="list-style-type: none"> TOLERANCE DES LYMPHOCYTES T (1^{ère} PHASE) : <ul style="list-style-type: none"> Période : lors de la maturation des lymphocytes T Lieu : thymus Moyen : SUPPRESSION DE LA MAJORITE, CLONES AUTO-REACTIFS T ET B = DELETION CLONALE MECANISMES ADDITIONNELS DES LYMPHOCYTES T (2^{ème} PHASE) : <ul style="list-style-type: none"> Période : après la maturation des lymphocytes T But : CONTROLE DES CLONES AUTO-REACTIFS NON SUPPRIMES APRES LA 1^{ère} PHASE Types de mécanismes : <ul style="list-style-type: none"> × IGNORANCE : indifférence des lymphocytes T × ANERGIE : état de non réponse spécifique induit dans un lymphocyte T × CONTROLE : contrôle des clones T auto-réactifs par des lymphocytes T suppresseurs MECANISMES POUR LES LYMPHOCYTES B : <ul style="list-style-type: none"> DELETION CLONALE (1^{ère} phase) ANERGIE (2^{ème} phase)
	ETAT PATHOLOGIQUE : AUTO-IMMUNE	<p>Définition :</p> <ul style="list-style-type: none"> Etat se produisant par : <ul style="list-style-type: none"> UNE REACTION IMMUNITAIRE INAPPROPRIEE DIRIGEE CONTRE LES ANTIGENES DU SOI D'origine MULTIFACTORIELLE (cf. ci-après les facteurs favorisants) <p>Mécanismes :</p> <ul style="list-style-type: none"> MIMETISMES MOLECULAIRES entre antigènes : <ul style="list-style-type: none"> Un antigène exogène peut présenter des similitudes de structure avec un antigène du soi Les lymphocytes T auxiliaires tolérants ne sont pas activés La réaction immunitaire initialement dirigée contre l'antigène exogène agit contre les antigènes du soi DEFAUT DE CONTROLE des lymphocytes T suppresseurs HYPERACTIVITE des lymphocytes T ou/et B EXPRESSION ANORMALE DES MOLECULES HLA DE CLASSE II à la surface de cellules <p>AUTO-ANTICORPS :</p> <ul style="list-style-type: none"> Principaux marqueurs immunologiques des maladies auto-immunes Question non élucidée : cause ou conséquence de la maladie auto-immune ? <p>Rôle :</p> <ul style="list-style-type: none"> ACTIVANT LE SYSTEME DU COMPLEMENT (anémie hémolytique auto-immune) MODIFIANT LE SIGNAL TRANSMIS par un récepteur cellulaire (purpura thrombopénique idiopathique) OPSONISANT la cellule ou la structure portant l'auto-antigène (Basedow) Formant DURABLEMENT DES COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS : atteinte systémique (lupus érythémateux systémique) <p>Formant IN SITU DES COMPLEXES IMMUNS : atteinte d'organe</p>

D EPIDEMIOLOGIE

GENERALITES	<ul style="list-style-type: none"> • L'épidémiologie des maladies auto-immunes : <ul style="list-style-type: none"> – Est difficile à déterminer avec précision avec les biais de sélection liés au regroupement des patients dans les grands centres – Représente un problème de santé publique : <ul style="list-style-type: none"> × Prévalence globale de 5 à 10% × 3^{ème} cause de morbidité dans les pays développés – Note un sex-ratio en faveur des femmes
PREVALENCE	<ul style="list-style-type: none"> • Prévalence globale de 5 à 10% en augmentation : <ul style="list-style-type: none"> – Meilleure efficacité diagnostique – Augmentation de la durée de vie des populations – Diminution de la mortalité des maladies auto-immunes les plus sévères • Exemples de prévalences (pour 100.000 habitants) : <ul style="list-style-type: none"> – Diabète de type : 1.200 à 400 – Thyroïdite : 1.000 – Maladie de Basedow : 200-1.000 – Polyarthrite rhumatoïde : 800 – Vitiligo : 400 – Lupus : 100 – Sd de Gougerot-Sjögren : 100 – Maladie coeliaque : 100 – Sclérose en plaques : 50
SEX-RATIO	<ul style="list-style-type: none"> • Les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les femmes • 2 hypothèses peuvent être envisagées : <ul style="list-style-type: none"> – Gènes de sensibilité ou de protection liés à l'X vis-à-vis des maladies auto-immunes – Imprégnation hormonale • Exemples de sex-ratio (F/H) : <ul style="list-style-type: none"> – Sclérose en plaques : 10 – Lupus érythémateux disséminé : 10 – Maladie de Basedow : 4 à 5 – Polyarthrite rhumatoïde : 3 – Diabète de type 1 : 1 – Spondylarthrite ankylosante : 0,3

E FACTEURS FAVORISANTS

SEXE	<ul style="list-style-type: none"> • Plus fréquentes chez les FEMMES
MEDICAMENTS	<ul style="list-style-type: none"> • Des médicaments ou des toxiques médicamenteux peuvent induire chez certains sujets des maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou des maladies systémiques • Les mécanismes diffèrent selon le type de médicaments (réactivité croisée avec un auto-antigène, modification d'un auto-antigène) • Seule une faible proportion des sujets exposés est atteinte avec peut-être une prédisposition génétique • Exemples de produits incriminés : <ul style="list-style-type: none"> – Anémie hémolytique : alpha-méthyl dopa, procainamide, chlorpropamide – Thrombopénie : carbamazépine, sels d'or, héparine – Thyroïdite : lithium, anticonvulsivants, interféron alpha

PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement

	<ul style="list-style-type: none"> - Pemphigus : médicaments avec un groupement thiol (pénicillamine) - Myasthénie : D-pénicillamine - Hépatite : halothane, IMAO, dihydralazine - Lupus : D-pénicillamine
GENETIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Les études cliniques de concordance entre jumeaux ont mis en évidence des GENES DE SUSCEPTIBILITE dans la plupart des maladies auto-immunes (molécules HLA) : • Exemples de concordances : <ul style="list-style-type: none"> - Polyarthrite rhumatoïde : Dw4/DR4 - Syndrome de Sjögren : Dw3 - Lupus : DR3/DR2/DQ3 - Myasthénie : B8/DR3 - Sclérose en plaques : DR2 - Diabète insulino-dépendant : DR4/DR3/DR2/BfF-1 - Maladie de Basedow : B8/DR3 - Thyroïdite de De Quervain : B35
TOXIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Facteur favorisant non démontré de façon consensuelle • Exemples de concordances : <ul style="list-style-type: none"> - L'exposition à la silice est parfois retrouvée chez les patients présentant une sclérodermie - Les sujets en contact avec du chlorure de vinyle peuvent développer un syndrome de Raynaud avec sclérose cutanée
FACTEURS HORMONAUX	<ul style="list-style-type: none"> • Facteur favorisant non démontré de façon consensuelle • Les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'apparition de maladies auto-immunes • Exemples de concordances : <ul style="list-style-type: none"> - Survenue des maladies auto-immunes préférentiellement chez les femmes en période d'activité génitale - Rôles parfois aggravants de la grossesse et de la contraception hormonale - La grossesse et les traitements inducteurs de l'ovulation peuvent aggraver un lupus érythémateux systémique (grossesse ou <i>post-partum</i> immédiat)
RAYONNEMENT UV	<ul style="list-style-type: none"> • La photosensibilité cutanée fait partie des critères diagnostiques du lupus, les radiations UV sont susceptibles de déclencher des poussées de la maladie en particulier cutanées • Leur mécanisme d'action reste inconnu
AGENTS INFECTIEUX	<ul style="list-style-type: none"> • Facteur favorisant non démontré de façon consensuelle • Certains agents infectieux pourraient déclencher l'apparition de manifestations auto-immunes • Exemples : <ul style="list-style-type: none"> - Virus d'Epstein-Barr dans la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques - Atteinte cardiaque post-streptococcique - Kératites auto-immunes au cours d'infections herpétiques
FACTEUR PSYCHOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Facteur favorisant non démontré de façon consensuelle • Facteur psychologique ou stress

F

CLASSIFICATION DES MALADIES AUTO-IMMUNES

CLASSIFICATION GENERALE		
MALADIES AUTO-IMMUNES SPECIFIQUES D'ORGANE	AUTO-ANTICORPS SPECIFIQUE D'ORGANE (Cf. ci-après)	<ul style="list-style-type: none"> • Thyroïde • Surrénale • Pancréas • Ovaire • Peau • Organes hématopoïétiques • Articulations • Rein • Système nerveux et plaque motrice
MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES	AUTO-ANTICORPS NON SPECIFIQUE D'ORGANE FAN insolubles, FAN solubles (anti-ECT, anti-ENA) Antiphospholipides, facteurs rhumatoïdes, ANCA	<ul style="list-style-type: none"> • VASCULARITE <ul style="list-style-type: none"> – Inflammation de la paroi des vaisseaux – Primitive ou secondaire • CONNECTIVITE (COLLAGENOSE) <ul style="list-style-type: none"> – Anciennement dénommée collagénose • GRANULOMATOSE

1 MALADIES AUTO-IMMUNES SPECIFIQUES D'ORGANE	
THYROÏDE	<ul style="list-style-type: none"> • Thyroïdite de Hashimoto • Myxœdème primaire • Maladie de Basedow
SURRENALE	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie d'Addison
PANCREAS	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète type 1
OVAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Ménopause précoce
PEAU	<ul style="list-style-type: none"> • Pemphigus • Pemphigoïde • Psoriasis/Vitiligo • Œdème angioneurotique acquis
ORGANES HEMATOPOIETIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • AHAI • Neutropénie auto-immune • Thrombopénie • Hémophilie acquise
ARTICULATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Polyarthrite rhumatoïde
REIN	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Goodpasture • Tubulonéphrite interstitielle
SYSTEME NERVEUX ET PLAQUE MOTRICE	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Guillain-Barré • Neuropathies multifocales • Myasthénie • Syndrome de Miller-Fisher • Syndrome neuro-paranéoplasique

2 MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES		
VASCULARITE (classification de Chapel Hill, 1994)	PRIMITIVE	<ul style="list-style-type: none"> • GROS vaisseaux (aorte et grosses branches) : <ul style="list-style-type: none"> – Horton – Takayasu • Vaisseaux de MOYEN calibre, artères viscérales (rénales, coronaires, digestives) : <ul style="list-style-type: none"> – PAN (VHB) – Maladie de Kawasaki • Vaisseaux de PETIT calibre (vaisseaux intraparenchymateux) : <ul style="list-style-type: none"> – Vascularites nécrosantes associées aux ANCA : <ul style="list-style-type: none"> × Polyangéite microscopique × Maladie de Wegener × Maladie de Churg et Strauss – Vascularite à Ac anti-mb basale : <ul style="list-style-type: none"> × Sd de Goodpasture – Purpura rhumatoïde – Cryoglobulinémie mixte essentielle – Vascularite cutanée leucocytoclasique • Vaisseaux de TOUT calibre : <ul style="list-style-type: none"> – Maladie de Behçet – Thrombo-angéite de Buerger – Sd de Cogan
	SECONDAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité médicamenteuse : <ul style="list-style-type: none"> – Angéite de Zeek (pénicillines, sels d'or, sulfamides, AINS...) • Infections : <ul style="list-style-type: none"> – Méningocoque, endocardite d'Osler – Virale : hépatites B, C, VIH, CMV... – Mycoses, parasitoses, syphilis, Lyme, pyogènes... • Paranéoplasiques
CONNECTIVITE (COLLAGENOSE)		<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Gougerot-Sjögren • Sclérodermie systémique • PR • Syndrome de Sharp • Polychondrite atrophiante • Lupus érythémateux systémique • Dermatomyosite/polymyosite/myosite à inclusion
GRANULOMATOSE		<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoïdose

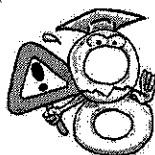
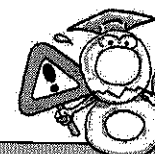


TABLEAU RECAPITULATIF DES MALADIES AUTO-IMMUNES



TYPE		MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES			
PATHOLOGIES AUTO- IMMUNES	MALADIES AUTO-IMMUNES SPECIFIQUES D'ORGANE	VASCULARITE (Inflammation de la paroi des vaisseaux)		CONNECTIVITE (COLLAGENOSE) (anciennement dénommée collagénose)	GRANULOMATOSE
		PRIMITIVE	SECONDAIRE		
LISTE PATHOLOGIES AUTO- IMMUNES	<u>THYROÏDE</u> <ul style="list-style-type: none">Thyroïdite de HashimotoMyxœdème primaireMaladie de Basedow	<u>GROS VAISSEAUX (AORTE ET GROSSES BRANCHES)</u> <ul style="list-style-type: none">HortonTakayashu	<u>HYPERSENSIBILITE MEDICAMENTEUSE +++</u> <ul style="list-style-type: none">Angéite de Zeek (pénicillines, sels d'or, sulfamides, AINS...)	<u>SD DE GOUGEROT-SJOGREN</u>	<u>SARCOIDOSE</u>
	<u>SURRENALE</u> <ul style="list-style-type: none">Maladie d'Addison	<u>VAISSEAUX DE MOYEN CALIBRE, ARTERES VISCERALES (RENALES, CORONAIRES, DIGESTIVES)</u> <ul style="list-style-type: none">PAN (VHB)Maladie de Kawasaki		<u>SCLERODERMIE SYSTEMIQUE</u>	
	<u>PANCREAS</u> <ul style="list-style-type: none">Diabète type 1		<u>INFECTIONS</u> <ul style="list-style-type: none">Méningocoque, endocardite d'OslerVirale : hépatites B, C, VIH, CMV...Mycoses, parasitoses, syphilis, Lyme, pyogènes...	<u>PR</u>	
	<u>QVAIRE</u> <ul style="list-style-type: none">Ménopause précoce	<u>CRYOGLOBULINEMIES (VHC)</u>		<u>SD DE SHARP</u>	
	<u>PEAU</u> <ul style="list-style-type: none">PemphigusPemphigoïdePsoriasis/VitiligoCœdème angioneurotique acquis		<u>PARANEOPLASIQUES</u>	<u>POLYCHONDRITE ATROPHIANTE</u>	
	<u>ORGANES HEMATOPOIETIQUES</u> <ul style="list-style-type: none">AHAINeutropénie auto-immuneThrombopénieHémophilie acquise	<u>VAISSEAUX DE PETIT CALIBRE (VAISSEAUX INTRA-PARENCHYMATEUX)</u> <ul style="list-style-type: none">Vascularites nécrosantes associées aux ANCA (≠ syndrome de GNRP) :<ul style="list-style-type: none">Polyangéite microscopiqueMaladie de WegenerMaladie de Churg et StraussVascularite à Ac anti-mb basale :<ul style="list-style-type: none">Sd de GoodpasturePurpura rhumatoïdeCryoglobulinémie mixte essentielleVascularite cutanée leucocytoclasique		<u>LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE</u>	
	<u>ARTICULATION</u> <ul style="list-style-type: none">Polyarthrite rhumatoïde		<u>VAISSEAUX DE TOUT CALIBRE</u> <ul style="list-style-type: none">Maladie de BehçetThrombo-angéite de BuergerSd de Cogan	<u>DERMATOMYOSITE/ POLYMYOSITE/MYOSITE A INCLUSION</u>	
	<u>REIN</u> <ul style="list-style-type: none">Syndrome de GoodpastureTubulonéphrite interstitielle				
	<u>SYSTEME NERVEUX ET PLAQUE MOTRICE</u> <ul style="list-style-type: none">Syndrome de Guillain-BarréNeuropathies multifocalesMyasthénieSyndrome de Miller-FisherSyndrome neuro-paranéoplasique				
	AUTO- ANTICORPS	<u>AUTO-ANTICORPS SPECIFIQUE D'ORGANE</u> (Cf. ci-après)	<u>AUTO-ANTICORPS NON SPECIFIQUE D'ORGANE</u> FAN insolubles, FAN solubles (anti-ECT, anti-ENA) Antiphospholipides, facteurs rhumatoïdes, ANCA		

G ANOMALIES BIOLOGIQUES LORS DES MALADIES AUTO-IMMUNES

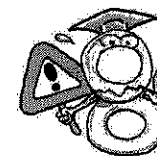
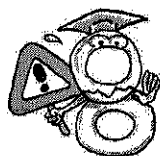
TYPES D'ANOMALIES BIOLOGIQUES		
AUTO- ANTICORPS	MALADIES AUTO-IMMUNES SPECIFIQUES D'ORGANE	AUTO-ANTICORPS SPECIFIQUE D'ORGANE
	MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES	AUTO-ANTICORPS NON SPECIFIQUE D'ORGANE : <ul style="list-style-type: none"> • FAN insolubles, FAN solubles (anti-ECT, anti-ENA) • Antiphospholipides • Facteurs rhumatoïdes • ANCA
AUTRES ANOMALIES BIOLOGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome inflammatoire • Anomalies des immunoglobulines • Cryoglobuline • Anomalies du complément • Anomalies spécifiques de certaines maladies auto-immunes (cf. par pathologies) 	

1 AUTO-ANTICORPS NON SPECIFIQUE D'ORGANE AC ANTIPHOSPHOLIPIDES FACTEURS RHUMATOIDES ANCA		
AC ANTI-PHOSPHOLIPIDES	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-β2-glycoprotéine • ACL = Anticardiolipines (isotypes IgG ou IgM) • ACC = Anticoagulants circulants (tests fonctionnels d'hémostase, Rosner) 	<ul style="list-style-type: none"> • SAPL si associé avec des signes cliniques
FACTEURS RHUMATOIDES	<ul style="list-style-type: none"> • Le test au latex et la réaction de Waaler-Rose sont des tests « historiques » et tendent à être remplacés par d'autres techniques (néphélométrie ou ELISA) • Il s'agit d'anticorps (le plus souvent des IgM) dirigés contre le fragment constant des IgG • Il ne s'agit pas de marqueurs très spécifiques de la PR car ils sont détectés dans de nombreuses autres circonstances cliniques (notamment 5-15% de sujets sains ont des FR) • Rôle pronostique du taux de FR à la prise en charge initiale de la PR 	<ul style="list-style-type: none"> • PR (sensibilité : 70-80% / spécificité : 80%) • Beaucoup de maladies auto-immunes peuvent donner des FR (LES, sclérodermie, Gougerot-Sjögren...), de même que les maladies infectieuses (VHC, VIH, endocardite infectieuse, MNI, leishmaniose...)
ANCA (ANTINETROPHILS CYTOPLASMIC ANTIBODY)	<ul style="list-style-type: none"> • Regroupe l'ensemble des anticorps dirigés contre des antigènes situés dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles <p>Dépistage : détection des ANCA par immunofluorescence indirecte (IFI) sur une couche de PNN. Le résultat est rendu en dilution de sérum du patient nécessaire pour que la fluorescence disparaisse. Ainsi, plus la dilution est importante, plus le taux d'ANCA est important</p> <p>2 aspects de fluorescence : périmucléaire (pANCA), ou cytoplasmique (cANCA)</p> <p>Si l'IFI est positive, il est nécessaire de confirmer la positivité par un dosage (ELISA/immunoblot) quantitatif. Bien souvent, les cANCA correspondent à des anticorps anti-protéinase III ; en revanche, les pANCA peuvent désigner des anticorps anti-myéloperoxydase, ou avoir d'autres cibles antigéniques non recherchées en pratique clinique courante</p>	<p>EN RESUME, pour l'ECN :</p> <p>cANCA = anticorps anti-protéinase III = granulomatose de Wegener (Se = 70-80%, Spé = 90-95%)</p> <p>pANCA = anticorps anti-myéloperoxydase = polyangéite microscopique (Se = 60-70%), Churg et Strauss (Se = 30-40%), glomérulonéphrite sclérosante pauci-immune</p>

FAN (Facteurs Antinucléaires) = AAN (Anticorps Antinucléaires)

DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • Dénomination : <ul style="list-style-type: none"> – FAN (facteurs antinucléaires) – Ou AAN/ACAN (anticorps antinucléaires) • Caractéristiques : <ul style="list-style-type: none"> – Dépistage sensible des maladies auto-immunes – Spécificité variable : <ul style="list-style-type: none"> × Les anti-ADN natifs et les anti-Sm sont très spécifiques du LES – Pathogénie : <ul style="list-style-type: none"> × Certains AAN peuvent être directement pathogènes : les SSA pouvant entraîner un bloc auriculo-ventriculaire fœtal
EPIDEMIOLOGIE	<p>La prévalence des FAN est la suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • LES > 90% • SGS : 40-70% • PR : 30-70% • Sclérodémie : 50-96% • DM et PM : 15-30% • Connectivites mixtes : 100%
MODALITES PRATIQUES RESULTATS	<ul style="list-style-type: none"> • Réalisé sur des cellules cancéreuses issues d'hépatocytes (HEp2) par IFI • Titre défini par l'inverse de la dernière dilution testée positive • Plus la dilution est élevée, plus le diagnostic est probable • Le SEUIL DIAGNOSTIQUE DES FAN GENERALEMENT RETENU EST 1/160^{ème} (avec 5% de faux positifs à ce titre) • Précautions : <ul style="list-style-type: none"> – LA MISE EN EVIDENCE D'AAN N'EST PAS SYNONYME DE MALADIE AUTO-IMMUNE – LEUR ABSENCE N'ELIMINE PAS FORMELLEMENT UN PROCESSUS AUTO-IMMUN • L'aspect de la fluorescence par IFI oriente vers le type d'anticorps : <ul style="list-style-type: none"> → une fluorescence homogène diffuse +/- avec rehaussement périphérique oriente vers les anticorps anti-ADN natifs du LES → aspect moucheté : anti-ENA (SSa, SSb, RNP, Sm...) → nucléolaire : anti-PmScl, anti-Polymérase I... • L'IFI est une méthode de dépistage : la positivité des FAN (soit une dilution supérieure à 1/160) impose la recherche des spécificités par d'autres techniques (ELISA, RIA, immunoblot...) • La recherche de spécificité (cf. tableau) est indispensable pour affirmer la présence de l'anticorps
BUTS	<ul style="list-style-type: none"> • CONFIRMER UN DIAGNOSTIC de maladie auto-immune • ORIENTER L'ETIOLOGIE de la maladie systémique • SUIVRE L'EVOLUTION : <ul style="list-style-type: none"> – Activité de maladie – Efficacité du traitement – Par exemple : anti-DNA dans le LES, ANCA dans les vascularites pauci-immunes
FAUX POSITIFS	<p>Les pathologies pouvant être associées à la présence d'AAN sans auto-immunité pathologique sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infections chroniques (hépatites virales, VIH, endocardite d'Osler) • Mononucléose infectieuse • Tumeur solide • Hémopathie lymphoïde • Médicaments (bêtabloquants, quinine, procainamide, méthyl dopa, infliximab, inocycline...) • Grossesse • Sujet âgé (la fréquence des AAN augmente avec l'âge)

SYMPTOMATOLOGIE DEVANT FAIRE RECHERCHER DES FAN	<ul style="list-style-type: none">• Polyarthrite• Eruption cutanée évocatrice de LES• Pleuro-péricardite• Cytopénies auto-immunes (PTI, AHAI)• Syndrome thrombotique inexpliqué évocateur de SAPL• Syndrome neurologique central ou périphérique inexpliqué• Myosite inflammatoire• Exploration d'une PID• Syndrome de Raynaud avec signes d'alarme• Sclérose cutanée• Syndrome néphrotique/insuffisance rénale• MAT• SAM				
	TYPE DE FAN	Solubilité dans l'eau	Aspect	Type	Maladies associées
		FAN INSOLUBLES	Périphérique	Anti-DNA natif	LES
			Homogène	Anti-histone	LES (lupus induit)
					Anti-substance P ribosome
			FAN SOLUBLES = anti-ECT (Extraits Cellulaires Thymiques) = anti-ENA (Extractable Nuclear Antigens)	Moucheté	Anti-Sm
		Anti-SSA = Anti-Ro			SGS, LES
		Anti-SSB = Anti-La			SGS, LES
		Anti-U1-SnRNP			Connectivites mixtes (lupus/sclérodémie) = syndrome de Sharp LES Sclérodémie
		Nucléolaire ou centromérique		Anti-Jo1 Anti-Mi1 et Anti-Mi2	PM DM
Anti-Sci70 (= anti- topo- isomérase I)				Sclérodémie diffuse	
FAN ASSOCIES AUX CONNECTIVITES	POLYARTHRITE RHUMATOIDE	<ul style="list-style-type: none">• FR• Anti-CCP (anti-citruliné)• Anti-filagrine			
	LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE	<ul style="list-style-type: none">• FAN• Anti-DNA natifs :<ul style="list-style-type: none">– Les plus spécifiques– 3 techniques :<ul style="list-style-type: none">× IFI = utilisée pour le diagnostic (peu de FN)× Test radio-immunologique de Farr = pour le diagnostic (peu de FN)× Méthode ELISA = utilisée pour le suivi (peu de FP)• Anti-Sm• Anti-substance P ribosomes (neuro-lupus)• Anti-histone (lupus induit)			
	SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN	<ul style="list-style-type: none">• Anti-SSA• Anti-SSB			
	SCLERODERMIE Formes distales, proximales, de mauvais pronostic	<ul style="list-style-type: none">• Anti-centromères (CREST)• Anti-Sci70• Anti-RNA polymérase			
	DERMATOMYOSITE	<ul style="list-style-type: none">• Anti-synthétases dont Anti-JO1			
	Connectivites mixtes	<ul style="list-style-type: none">• Anti-RNP• Anti-KU			



ORGANE	PATHOLOGIE	ANTICORPS SPECIFIQUES D'ORGANE	
THYROÏDE	Thyroidite de Hashimoto	Anti-récepteur de TSH, anti-thyroglobuline (TG), anti-thyroperoxydase (TPO)	
	Myxoédème primaire	Anti-TPO	
	Maladie de Basedow	Anti-récepteur de TSH	
SURRENALE	Maladie d'Addison	Anti-21 hydroxylase	
PANCREAS	Diabète type 1	Anti-GAD, anti-insuline, anti-îlots de Langerhans	
OVAIRE	Ménopause précoce	Anti-tissu ovarien	
PEAU	Pemphigus	Anti-substance intercellulaire (anti-desmoglérine 3)	
	Pemphigoïde	Anti-membrane basale cutanée (anti-BP 180)	
	Œdème angioneurotique acquis	Anti-C1 inhibiteur	
ORGANES HEMATOPOIETIQUES	AHA1	Test de Coombs	
	Neutropénie auto-immune	Anti-PNN (MAIGA)	
	Thrombopénie	PTI → anti-plaquettes	TIH → anti-PF4
	Hémophilie acquise	Ac dirigé contre le facteur VIII	
ARTICULATIONS	Polyarthrite rhumatoïde	Facteur rhumatoïde, anti-filagrine ou anti-peptides cucliques citrullinés (CCP)	
REIN	Syndrome de Goodpasture	Anti-membrane basale glomérulaire	
	Tubulonéphrite interstitielle	Anti-membrane basale tubulaire	
SYSTEME NERVEUX PLAQUE MOTRICE	Syndrome de Guillain-Barré	Anti-gangliosides (GM1 et GD1b)	
	Neuropathies multifocales	Anti-myelin associated glycoprotein (MAG)	
	Myasthénie	Anti-récepteur de l'acétylcholine (ARAC)	
	Syndrome de Miller-Fisher	Anti-GQ1b	
	Syndrome neuro-paranéoplasique	Anti-Hu	
TUBE DIGESTIF FOIE	Anémie de Biermer	Anti-cellules pariétales gastriques, anti-facteur intrinsèque	
	Hépatites auto-immunes	Anti-actine, anti-SLA, anti-Liver Kidney Microsome 1 (LKM1), anti-Liver Cytosol 1 (LC1)	
	Cirrhose biliaire primitive	Anti-mitochondrie de type M2	
	Maladie coeliaque	Anti-gliadine (IgA > IgG), anti-endomysium (IgA), anti-transglutaminase (IgA)	
	Maladie de Crohn	Anti-saccharomyces (ASCA)	
	Rectocolite hémorragique	Anti-polynucléaires neutrophiles atypiques (xANCA)	

4	AUTRES ANOMALIES BIOLOGIQUES
SYNDROME INFLAMMATOIRE	<ul style="list-style-type: none"> Les anomalies biologiques au cours des maladies auto-immunes sont très variables en fonction du type de pathologie Celles-ci sont décrites à la question 112 en début de l'ouvrage
ANOMALIES DES IMMUNOGLOBULINES	<ul style="list-style-type: none"> HYPERGAMMAGLOBULINEMIES POLYCLONALES : <ul style="list-style-type: none"> Touchant tous les isotypes (IgG et IgM) : <ul style="list-style-type: none"> Elles accompagnent presque toutes les situations inflammatoires aiguës ou chroniques Touchant tous les isotypes, surtout, pour les IgG : <ul style="list-style-type: none"> Lupus systémique Syndrome de Sjögren Activation importante des lymphocytes B dans ces 2 pathologies Touchant tous les isotypes, surtout, pour les IgM : <ul style="list-style-type: none"> Cirrhose biliaire primitive HYPERGAMMAGLOBULINEMIES MONOCLONALES : <ul style="list-style-type: none"> Doivent faire rechercher un syndrome lymphoprolifératif Qui peut par ailleurs se compliquer de manifestations auto-immunes
CRYOGLOBULINES	<ul style="list-style-type: none"> Définition : <ul style="list-style-type: none"> IMMUNOGLOBULINES SERIQUES PRECIPITANT AU FROID MAIS SE REDISSOLVANT AU CHAUD Il en existe de 3 types : <ul style="list-style-type: none"> TYPE I : MONOCLONAL TYPE II : MIXTE AVEC COMPOSANT MONOCLONAL TYPE III : MIXTE POLYCLONAL Méthode de prélèvement : <ul style="list-style-type: none"> Prélèvement et acheminement de l'échantillon avec une température la plus proche de 37°C Recherche des cryoglobulines à intervalle régulier, à 4°C, jusqu'à 7 jours Les taux de précipitation sont très variables (0.01 à 50 g/L) et sans parallélisme entre le taux et la clinique Complications : <ul style="list-style-type: none"> Les cryoglobulinémies peuvent se compliquer de manifestations de VASCULARITE PAR DEPOTS DE COMPLEXES IMMUNS Pathologies : <ul style="list-style-type: none"> Maladies auto-immunes (type III) Pathologies infectieuses : hépatite C (types II et III) Hémopathies malignes (avec presque toujours un composant monoclonal) ...(cf. un peu plus loin)
ANOMALIES DU COMPLEMENT (cf. QS 112)	<ul style="list-style-type: none"> HYPERCOMPLEMENTEMIE : <ul style="list-style-type: none"> Signes aspécifiques relevant de l'inflammation Due aux nombreuses fractions du complément se comportant comme des protéines de la phase aiguë Pouvant s'observer dans la plupart des maladies systémiques, comme dans la plupart des maladies infectieuses HYPOCOMPLEMENTEMIE : <ul style="list-style-type: none"> Déficits congénitaux : <ul style="list-style-type: none"> Déficits en C2 ou en C4 : lupus systémique Déficit en C1 inhibiteur : œdème angio-neurotique Déficit de voie alterne : méningites répétées à <i>Neisseria meningitidis</i> Déficits acquis : <ul style="list-style-type: none"> Par consommation des différents composants Existent dans le lupus, les vascularites en poussées, les cryoglobulinémies

H PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES LES PLUS FREQUENTES
Q 116

- Pemphigus, pemphigoïde
- PAN (VHB)
- Maladie de Kawasaki
- Takayashu
- Maladie de Wegener
- Maladie de Churg et Strauss
- Cryoglobulinémie (VHC)
- Maladie de Behçet
- Sd de Gougerot-Sjögren
- Sclérodémie systémique
- Vascularite leucocytoclasique

- **Q 117** : Lupus
- **Q 117** : Syndrome des APL
- **Q 118** : RCH Crohn
- **Q 119** : Horton
- **Q 121** : PR
- **Q 122** : Syndrome de Guillain-Barré
- **Q 123** : Psoriasis
- **Q 124** : Sarcoïdose

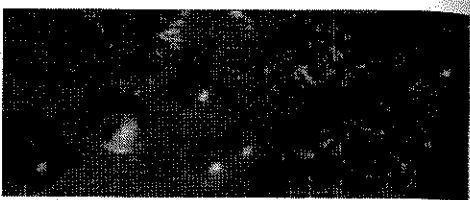
**Présent
DANS CE LIVRE**

Comment apprendre les pathologies auto-immunes à l'ECN ?

**A consulter
DANS LES AUTRES LIVRES
DE SPECIALITES**

MATIERES ECN	PATHOLOGIES
ENDOCRINOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Thyroïdite de Hashimoto • Maladie de Basedow • Maladie d'Addison • Diabète type 1
HEMATOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie hémolytique auto-immune • Neutropénie auto-immune • Thrombopénie auto-immune • Hémophilie acquise
NEPHROLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Goodpasture • Tubulonéphrite interstitielle
NEUROLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Myasthénie
PEDIATRIE	<ul style="list-style-type: none"> • Purpura rhumatoïde

1 PEMPHIGUS, PEMPHIGOÏDE	
PEMPHIGUS	PHYSIO-PATHOLOGIE EPIDEMIOLOGIE <ul style="list-style-type: none"> • Age > 40 ans • Dus à des anticorps circulants (90%) : <ul style="list-style-type: none"> – Dirigés contre la « substance intercellulaire » des kératinocytes de l'épiderme – Nommés : anti-substance intercellulaire (anti-desmoglérine 3)
	CLINIQUE <ul style="list-style-type: none"> • Forme type : le PEMPHIGUS VULGAIRE : <ul style="list-style-type: none"> – Débute souvent par des EROSIONS MUQUEUSES isolées, surtout buccales – Des BULLES apparaissent ensuite EN PEAU SAIN, FLASQUES, se rompant facilement en laissant des EROSIONS POST-BULLEUSES <div data-bbox="526 555 911 798" data-label="Image"> </div> <div data-bbox="950 526 1157 791" data-label="Image"> </div> <ul style="list-style-type: none"> – Il existe un SIGNE DE NIKOLSKY – La topographie est ubiquitaire, avec une prédilection pour le cuir chevelu, le visage, les grands plis, les extrémités – Il n'y a PAS DE PRURIT – Altération fréquente de l'état général <ul style="list-style-type: none"> • Autres formes cliniques (rares) : <ul style="list-style-type: none"> – Le pemphigus superficiel (ou séborrhéique) – Le pemphigus végétant
	DIAGNOSTIC DE CERTITUDE = EXAMEN COMPLEMENTAIRE <ul style="list-style-type: none"> • CYTODIAGNOSTIC DE Tzanck (résultat immédiat) : cellules acantholytiques • Histologie standard : BULLE INTRA-EPIDERMIQUE contenant des cellules acantholytiques • Immunofluorescence directe : dépôt d'immunoglobulines (IgG) et de complément (C3) au niveau des espaces intercellulaires de l'épiderme, réalisant une fluorescence en « RESILLE » • Immunofluorescence indirecte : retrouve dans 90% des cas des ANTICORPS ANTI-SUBSTANCE INTERCELLULAIRES de l'épiderme, dont le TAUX EST CORRELE A LA SEVERITE et A L'EXTENSION DU PEMPHIGUS et qui représentent donc un bon marqueur de l'évolution et de l'efficacité des thérapeutiques
	EVOLUTION <ul style="list-style-type: none"> • Chronique avec poussées évolutives • Mortalité dans les formes graves comportant de larges décollements cutanés, liée : <ul style="list-style-type: none"> – Aux complications infectieuses (impétiginisation, herpès) – Aux pertes hydro-électrolytiques et protéidiques, ou iatrogènes (corticothérapie + immunosuppresseurs)
	ETIOLOGIQUES <ul style="list-style-type: none"> • La majorité des pemphigus sont primitifs • Pemphigus médicamenteux : <ul style="list-style-type: none"> – Médicaments porteurs d'un groupement thiol : D-pénicillamine (Trolovol®), captopril (Lopril®), sels d'or (Allochrysine®) • Pemphigus paranéoplasique : <ul style="list-style-type: none"> – Association à lymphomes non hodgkiniens, LLC, thymomes, tumeur de Castleman
	TRAITEMENT <ul style="list-style-type: none"> • CORTICOTHERAPIE GENERALE en 1^{ère} intention • Dans les formes graves ou en cas de corticorésistance, on associe un traitement immunosuppresseur par azathioprine (Imurel®)

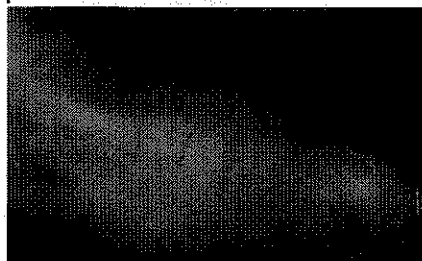
PEMPHIGOÏDE BULLEUSE	PHYSIO-PATHOLOGIE EPIDEMIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Age > 60 ans • Due à des anticorps circulants : <ul style="list-style-type: none"> – Nommés : anti-membrane basale cutanée (anti-BP 180) – Dirigés contre la membrane basale de l'épiderme
	CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • DEBUT souvent TROMPEUR : prurit isolé, lésions urticariennes et/ou eczématiformes • Lésions POLYMORPHES à la phase d'état : <ul style="list-style-type: none"> – Apparition sur les placards urticariens et eczématiformes de BULLES TENDUES, souvent GROUPEES, de 0,5 à 5 cm de diamètre, SANS SIGNE DE NIKOLSKY – Topographie généralisée, mais prédilection pour la racine des membres et le tronc – Prurit constant et intense – Pas d'atteinte muqueuse 
	LE DIAGNOSTIC DE CERTITUDE REPOSE SUR LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • NFS : hyperéosinophilie fréquente • Cytodiagnostic de Tzanck : éosinophiles, PAS de cellules acantholytiques • Histologie standard : BULLE SOUS-EPIDERMIQUE, riche en polynucléaires éosinophiles, et infiltrat inflammatoire du derme contenant des éosinophiles • Immunofluorescence directe : dépôt linéaire d'IgG et de C3 à la JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE • Immunofluorescence indirecte : <ul style="list-style-type: none"> – ANTICORPS CIRCULANTS ANTI-MEMBRANE BASALE dans 70% des cas – Contrairement au pemphigus, leur taux n'est pas corrélé à l'étendue de la maladie et n'a PAS de valeur pronostique
	EVOLUTION	<ul style="list-style-type: none"> • Chronique par poussées • Mortalité liée au terrain notamment par décompensation de tares et complications de la corticothérapie
	TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Le traitement de référence est la CORTICOTHERAPIE LOCALE forte (classe I), mais une corticothérapie générale peut être nécessaire dans les formes étendues et/ou sévères • Dans les formes graves ou en cas de corticorésistance, on associe un traitement immunosuppresseur par azathioprine (Imurel®)

	PEMPHIGUS	PEMPHIGOÏDE BULLEUSE
CARACTERISTIQUES	La plus SEVERE	La plus FREQUENTE
TERRAIN	Sujet d'âge MOYEN	Sujet AGE
BULLES	<ul style="list-style-type: none"> • Flasques • En peau saine • NIKOLSKY + 	<ul style="list-style-type: none"> • Tendues • Erythème • NIKOLSKY -
ATTEINTE MUQUEUSE	Parfois révélatrice	0
SIGNES ASSOCIES	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs • AEG 	<ul style="list-style-type: none"> • Prurit
AUTO-ANTICORPS	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-substance intercellulaire (anti-desmoglérine 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-membrane basale cutanée (anti-BP 180)

2	PERIARTERITE NOUEUSE (PAN) et POLYANGEITE MICROSCOPIQUE (PAM)
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • VASCULARITE NECROSANTE SYSTEMIQUE évoluant par POUSSEES • Il s'agit de 2 pathologies, initialement associées du fait de leur caractère anatomopathologique, mais que l'on différencie dans la classification des vascularites selon Chapel Hill : <ul style="list-style-type: none"> – PAN (ex-PAN MACROSCOPIQUE) : <ul style="list-style-type: none"> × Touchant les artères de petit et moyen calibre × Association aux VIRUS : VHB, VHC, VIH, <i>Parvovirus B19</i> – PAM (ex-PAN MICROSCOPIQUE) : <ul style="list-style-type: none"> × Touchant des vaisseaux de plus petit calibre × Association à un marqueur spécifique : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires de type périnucléaire (pANCA)

PAN SYSTEMIQUE

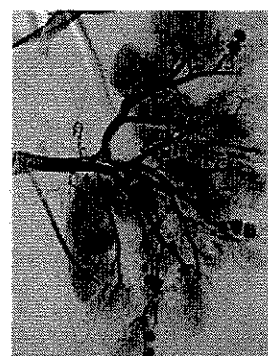
- Signes **GENERAUX** : altération de l'état général, fièvre
- Manifestations **neurologiques (60%)** :
 - Neuropathie périphérique, souvent précoce, parfois inaugurale à type de **MULTINEVRITE SENSITIVOMOTRICE D'INSTALLATION RAPIDE**, touchant préférentiellement les branches du sciatique (SPE : sciatique poplitée externe)
 - Atteinte du système nerveux central dans les formes graves
- Manifestations **cutanées (50%)** :
 - **NODULES DERMO-HYPODERMIQUES SUR LES TRAJETS ARTERIELS DES MEMBRES** → caractéristiques de la maladie,
 - **Purpura vasculaire infiltré**
- Autres signes de vascularite : *livedo* réticulé, ulcération
- Atteintes **articulaires et musculaires (50-100%)** :
 - Myalgies intenses avec amyotrophie rapide
 - Arthralgies ou arthrites des grosses articulations
- Manifestations **cardiaques (30%)** :
 - **HYPERTENSION ARTERIELLE**
 - Insuffisance cardiaque, troubles du rythme et de la conduction en rapport avec une atteinte myocardique (elle-même due à l'HTA et/ou à une atteinte spécifique des coronaires), atteinte péricardique
- Manifestations **DIGESTIVES (50%)** :
 - **DOULEURS ABDOMINALES** fréquentes
 - Complications **GRAVES : PERFORATIONS OU HEMORRAGIES DIGESTIVES**
- **PAS DE MANIFESTATIONS PULMONAIRES** : la présence au cours d'une PAN d'un asthme sévère ou d'infiltrats parenchymateux doit faire **envisager la possibilité d'une maladie de Churg et Strauss**
- Manifestations **RENALES (60%)** de 2 types :
 - **NEPHROPATHIE VASCULAIRE** spécifique de la PAN se manifestant par une HTA sévère et une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique : micro-anévrysmes et sténoses vasculaires, infarctus rénaux, nécrose corticale
 - **Néphropathie glomérulaire** : glomérulonéphrite proliférative épithéliale à croissants évoluant vers l'insuffisance rénale (manifestations glomérulaires discutées)
- Autres atteintes plus rares : orchite, atteintes oculaires (sclérites, uvéites)



CLINIQUE

PAN CUTANEE PURE

- Signes cutanés exclusivement
- Pas d'atteinte systémique
- Pas d'association aux virus
- **Bon pronostic** mais rechute fréquente, nécessitant une surveillance au long cours pour affirmer son caractère uniquement cutané
- Forme très particulière de PAN ne nécessitant **pas habituellement de traitements**



PAN MICROSCOPIQUE

- **Plus sévère** que la Polyangéite Microscopique (PAM)
- Atteintes **rénales** : glomérulonéphrite rapidement évolutive
- Atteintes **pulmonaires** : hémorragies intra-alvéolaires
- Positivité des **ANTICORPS ANTI-CYTOPLASME DES POLYNUCLEAIRES DE TYPE PERI-NUCLEAIRE (pANCA)**, dont la cible antigénique est la myéloperoxydase

EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<p>Biologique (PAN) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome inflammatoire (cf. chapitre concerné) • Créatinémie (atteinte rénale) • Hyperéosinophilie rare • ANCA négatif (positif si PAM) • FAN négatif • Sérologie VHB (et PCR si Ag HbS+) <p>Imagerie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si suspicion d'atteinte rénale/digestive : angio-IRM pour rechercher des micro-anévrysmes <p>Diagnostic de certitude histologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etudié sur : <ul style="list-style-type: none"> – La biopsie neuro-musculaire, guidée par la clinique et l'EMG, – La PONCTION-BIOPSIE RENALE, APRES CONTROLE ANGIOGRAPHIQUE – La biopsie cutanée d'une lésion nodulaire • Aspect caractéristique : <ul style="list-style-type: none"> – Panartérite (atteinte de toute la paroi artérielle) – Des artères de petit et moyen calibre – Nécrosante – Granulomateuse – Segmentaire – Avec présence de lésions d'âge différent (témoins des poussées successives)
FACTEURS PRONOSTIQUES	<p>FACTEURS PEJORATIFS : FIVE FACTOR SCORE (FFS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Créatinémie > 150 micromol/L • Protéinurie > 1 g/24 h • Atteinte myocardique spécifique de la vascularite • Douleurs abdominales sévères : perforations, hémorragies, pancréatites • Atteinte neurologique centrale spécifique de la vascularite
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Dépend du score FFS : • Si FFS = 0 : corticothérapie à 1 mg/kg/j (+/- 3 jours de bolus) puis décroissance pour une durée de traitement de 1 an, les immunosuppresseurs étant alors à réserver en cas de rechute, de corticorésistance ou de corticodépendance • Si FFS > ou = 1 : corticothérapie + immunosuppresseur (le plus utilisé étant le cyclophosphamide, ENDOXAN®) 1 fois par mois pendant 6 mois, puis relai par un autre immunosuppresseur (azathioprine) • Cas particulier : PAN liée au VHB : corticothérapie courte pendant 2 semaines, échanges plasmatiques et traitement antiviral par interféron pour éviter la flambée de la réplication virale

3	MALADIE DE KAWASAKI
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • SYNDROME ADENO-CUTANEO MUQUEUX • VASCULARITE FEBRILE MULTISYSTEMIQUE • ETIOLOGIE INCONNUE • Touche essentiellement L'ENFANT JEUNE • Pronostic : cardiovasculaire par ANEVRYSMES DES CORONAIRES

5 DES 6 CRITERES MAJEURS SONT DEMANDES POUR AFFIRMER CE DIAGNOSTIC		
CLINIQUE	SIGNES MAJEURS	<ul style="list-style-type: none"> • FIEVRE : <ul style="list-style-type: none"> - Rénitente, inexpliquée - Durée supérieure à 5 jours, > 38°C - Ne répond pas aux antibiotiques - Signe constant • CONJONCTIVITE : <ul style="list-style-type: none"> - Elle survient la 1^{ère} semaine - La conjonctivite bulbaire est plus importante que la conjonctivite palpébrale - Il n'existe pas d'ulcération de la cornée, ce qui la différencie du syndrome de Stevens-Johnson • EXANTHEME POLYMORPHE : <ul style="list-style-type: none"> - Il peut prendre divers aspects : scarlatiforme, multiforme, maculeux, papuleux - Il n'est JAMAIS VESICULEUX, NI BULLEUX - Il varie en caractère selon les endroits du corps - Il accompagne généralement la fièvre • ENANTHEME : <ul style="list-style-type: none"> - Lèvres sèches, rouges, avec une évolution vers la fissuration - Langue framboisée - Erythème diffus de la muqueuse oropharyngée • Lésions des extrémités : <ul style="list-style-type: none"> - Erythème de la paume des mains et de la plante des pieds de façon diffuse - Œdème induré des mains et des pieds, douloureux - Desquamation du bout des doigts, durant 1 à 2 semaines • Adénopathies : <ul style="list-style-type: none"> - Dans la moitié des cas - Surtout cervicales, parfois unilatérales - Disparaissent après l'épisode fébrile
	SIGNES MINEURS	<ul style="list-style-type: none"> • Infection ORL • Arthrite : <ul style="list-style-type: none"> - Petites et grosses articulations - Liquide épais, d'aspect purulent contenant de nombreux leucocytes et sans germe • Troubles digestifs (douleurs, diarrhée sévère et vomissements) et parfois ictère • Atteinte neurologique avec méningite aseptique, uvéite • Atteinte CARDIAQUE : <ul style="list-style-type: none"> - Dans 25% des cas - Type : PERICARDITE, MYOCARDIOPATHIE TRANSITOIRE AVEC INSUFFISANCE CARDIAQUE ET ARYTHMIE, ANEVISMES CORONAIRES OU D'AUTRES ARTERES DE SURVENUE PARFOIS PRECOCE, INFARCTUS DU MYOCARDE - A la phase initiale, les enfants doivent être hospitalisés - La surveillance cardiaque est échographique



BIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de signes biologiques spécifiques • Hyperleucocytose à neutrophiles • Augmentation de la VS et de la CRP • Elévation des plaquettes au bout de 1 semaine et pouvant le rester 3 mois • LE SYNDROME DE KAWASAKI PEUT PRATIQUEMENT ETRE EXCLU SI LE TAUX DES PLAQUETTES ET LA VS SONT NORMAUX APRES 1 SEMAINE.
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Le traitement doit être instauré le plus précocement possible • Efficacité en quelques heures sur la fièvre (apyrexie en moins de 36 heures) pour les gammaglobulines • Traitement médicamenteux : <ul style="list-style-type: none"> – GAMMAGLOBULINES IV : le schéma de perfusion est variable, mais la dose recommandée est de 1 g/kg/j durant 2 jours ou 2 g/kg en 1 fois – ASPIRINE : 60 à 100 mg/kg/jour jusqu'à la disparition de la fièvre ou au maximum à J14 (action anti-inflammatoire) puis de 5 à 10 mg/kg/jour (action anti-agrégante) jusqu'à la normalisation des plaquettes et du syndrome inflammatoire – TRAITEMENT D'UNE THROMBOSE CORONAIRE OU D'UNE INSUFFISANCE CARDIAQUE • Surveillance : <ul style="list-style-type: none"> – Les patients doivent être HOSPITALISES pour recevoir leurs gammaglobulines et être surveillés au moins jusqu'à la chute de la fièvre, en particulier à la recherche d'une complication cardiaque – Les ANOMALIES CORONAIRES sont surtout détectées 3 à 4 semaines après le début
EVOLUTION ET CONDUITE A TENIR	<ul style="list-style-type: none"> • Immédiate : <ul style="list-style-type: none"> – Elle est triphasique : <ul style="list-style-type: none"> × Phase aiguë fébrile qui dure 8 à 15 jours en l'absence de traitement × Phase subaiguë entre 2 et 3 semaines, marquée par la thrombocytose et la desquamation. Il y a risque d'arthrite et d'atteinte cardiaque × Convalescence précoce, 3 A 4 SEMAINES, RISQUE DE MORT BRUTALE PAR THROMBOSE CORONAIRE • A long terme : <ul style="list-style-type: none"> – Absence d'anomalie des coronaires : arrêt des salicylés au-delà de 3 mois – Anévrismes des coronaires de petite taille ou transitoires : <ul style="list-style-type: none"> × Maintien de l'aspirine à la dose de 3 à 5 mg/kg 1 fois par jour jusqu'à disparition de l'anévrisme et peut-être toujours × Surveillance cardiaque annuelle – Anévrisme géant supérieur à 8 mm : <ul style="list-style-type: none"> × Traitement indéfini par l'aspirine à la dose de 3 à 5 mg/kg 1 fois par jour × Surveillance cardiaque rigoureuse
COMPLICATIONS CARDIAQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Le risque de cette maladie est essentiellement lié à une atteinte cardiaque • Cette atteinte peut apparaître tôt APRES LE DEBUT DE LA MALADIE OU DES ANNEES PLUS TARD • 20% des malades non traités développent un anévrisme des coronaires entre 7 jours et 6 semaines après le début • Ce RISQUE EST ABAISSE à 3% SI LES GAMMAGLOBULINES SONT DONNEES DANS LES 10 JOURS, mais il est un peu plus élevé chez l'enfant de moins de 1an • LES PATIENTS AVEC UN ANEVRISEME DES CORONAIRES SONT A RISQUE D'INFARCTUS DU MYOCARDE, DE MORT BRUTALE ET D'ISCHEMIE MYOCARDIQUE PENDANT AU MOINS 5 ANS • 2/3 des anévrismes présents à 8 semaines ont régressé au bout de 1 an. Les patients à anévrisme géant sont à haut risque de développer une sténose avec ischémie myocardique • Les rechutes sont rares

4	TAKAYASU
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence : 1 à 2 cas par million et par an • Contexte : <ul style="list-style-type: none"> – JEUNE FEMME – ENTRE 20 ET 35 ANS – ASIATIQUE • Présentation clinique : <ul style="list-style-type: none"> – CLAUDICATION DES MEMBRES SUPERIEURS = MALADIE DE LA FEMME SANS POULS – ARTERIOGRAPHIE, ANGIOSCANNER, ANGIO-IRM = ALTERNANCE STENOSE-DILATATION
EXAMEN CLINIQUE	<p>Signes généraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEBUT PAR UNE PHASE DE SYMPTOMES NON SPECIFIQUES : <ul style="list-style-type: none"> – Fièvre, arthralgies – Asthénie, amaigrissement – Uvéite ou épisclérite – Rash cutané, érythème noueux, <i>pyoderma gangrenosum</i> • Contexte de syndrome inflammatoire <p>Signes vasculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARTERIOPATHIE INFLAMMATOIRE AVEC STENOSES, OCCLUSIONS ET ANEVRISMES ARTERIELS <ul style="list-style-type: none"> – Atteinte de la crosse aortique et de ses branches : <ul style="list-style-type: none"> × ABOLITION DU POULS × PHENOMENES ISCHEMIQUES CEREBRAUX OU DES MAINS – Atteinte CORONAIRE parfois prédominante – Insuffisance aortique possible d'emblée – Atteintes de l'aorte abdominale et des artères rénales, responsables notamment d'une HYPERTENSION RENO-VASCULAIRE – L'atteinte des artères pulmonaires peut donner une hypertension artérielle pulmonaire, des hémoptysies, ou être asymptomatique – Signes oculaires rétinien chez la moitié des patients • INSUFFISANCE CARDIAQUE, tardive, peut être d'origine valvulaire, coronarienne ou hypertensive
EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<p>Biologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le syndrome inflammatoire biologique est de moins en moins prononcé au fur et à mesure de l'évolution de la maladie • La biologie ne contribue que très peu au diagnostic <p>Imagerie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'imagerie artérielle est un élément essentiel du diagnostic de maladie de Takayashu • L'ECHODOPPLER, L'ARTERIOGRAPHIE, L'ANGIOSCANNER, L'ANGIO-IRM se complètent • LES IMAGES SONT MULTIPLES, ETAGEES, AVEC DES ASPECTS DE COARCTATION, DES IMAGES « EN QUEUE DE RADIS », STENOSES, OCCLUSIONS, ANEVRISMES <p>Anatomopathologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lorsqu'elle est pratiquée, notamment dans le cadre d'une tentative de traitement chirurgical, l'anatomopathologie n'est pas toujours spécifique • Les aspects prononcés d'artérite inflammatoire se chevauchent avec ceux d'autres affections, notamment une maladie de Horton
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	<p>Toutes les autres causes d'aortite :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infectieuses : syphilis, tuberculose, salmonellose • Inflammatoires : maladie de Horton, lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Behçet • Autres : athérosclérose, dysplasies fibro-musculaires, maladie de Chester-Erdheim
TRAITEMENT	<p>Médical :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CORTICOTHERAPIE 1 mg/kg/j • Formes rebelles ou corticodépendantes : IMMUNOSUPPRESSEURS • Traitement symptomatique • Traitement des complications <p>Chirurgical :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Type : DESOBSTRUCTIONS, PROTHESES VASCULAIRES, GREFFES VEINEUSES, ENDARTERIECTOMIES

5 MALADIE DE WEGENER = GRANULOMATOSE AVEC POLYANGEITE	
DEFINITION	Caractéristiques : <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte de la PETITE CIRCULATION PULMONAIRE : à la différence de la PAN • Atteinte naso-sinusienne : à la différence du Churg et Strauss • Histologie : granulome nécrosant et ulcérant, à cellules géantes, extravasculaire
TRIADÉ CLINIQUE CARACTERISTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte PULMONAIRE : <ul style="list-style-type: none"> – INFILTRATS MULTIPLES BILATERAUX EVOLUANT VERS L'EXCAVATION • Atteinte ORL : <ul style="list-style-type: none"> – Nasale : RHINITE chronique souvent surinfectée, ulcérations nasales, nécrose des os propres du nez – Sinusienne : de la SINUSITE banale à la sinusite extensive avec nécrose osseuse • Atteinte RENALE : <ul style="list-style-type: none"> – Le plus souvent GLOMERULONEPHRITE PROLIFERATIVE EXTRA-CAPILLAIRE A CROISSANTS – Evolution vers l'insuffisance rénale terminale
EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Présence d'ANTICORPS ANTI-CYTOPLASME DES POLYNUCLEAIRES • DE TYPE CYTOPLASMIQUE = cANCA • Dont la cible antigénique est la protéinase 3 • Marqueur sensible (80%) et spécifique (90%) de la maladie de Wegener
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide (ENDOXAN®) • Corticothérapie forte dose en bithérapie systématique
FORMES PARTICULIERES	<ul style="list-style-type: none"> • Il existe des formes localisées de maladie de Wegener • Atteinte ORL isolée mais aspect anatomopathologique typique • Les ANCA ont une sensibilité beaucoup moindre dans ce cas (50-60%) • Le traitement reposera alors sur le cotrimoxazole (Bactrim®), la corticothérapie sera réservée en 2^{ème} intention

6 MALADIE DE CHURG ET STRAUSS	
DEFINITION	Caractéristiques : <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte des VEINULES : à la différence de la PAN (ne touche que des artères) • Atteinte de la PETITE CIRCULATION PULMONAIRE : à la différence de la PAN (seulement la grande circulation) • Histologie : <ul style="list-style-type: none"> – Infiltrat riche en éosinophiles – Granulome à cellules géantes péri et extravasculaires
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Signes de VASCULARITE : <ul style="list-style-type: none"> – Altération marquée de l'état général – Signes cutanés – Arthralgies et myalgies – Multinévrite – Manifestations cardiaques – Manifestations rénales plus rares (glomérulonéphrite rapidement progressive) – Douleurs abdominales avec risque d'hémorragies digestives ou de perforations • Atteinte des VOIES AERIENNES : <ul style="list-style-type: none"> – Asthme tardif de l'adulte : souvent sévère et cortico-requérant – Infiltrats pulmonaires à éosinophiles – Epanchements pleuraux
EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperéosinophilie constante et souvent importante • Associée à un syndrome inflammatoire • Anticorps : <ul style="list-style-type: none"> – Présence d'ANTICORPS ANTI-CYTOPLASME DES POLYNUCLEAIRES – DE TYPE = pANCA – Dont la cible antigénique est la MPO


QUAND Y PENSER ?	<ul style="list-style-type: none"> Asthme +/- rhinite allergique Hyperéosinophilie et infiltration tissulaire Stade vasculaire : contexte d'asthme ancien corticorésistant avec apparition de multinévrite bilatérale et asymétrique, prédominant sur le nerf sciatique poplitée externe (SPE), d'une hyperéosinophilie importante (> 10% de la formule) et d'une importante altération de l'état général, se compliquant d'un syndrome pneumo-rénal (hémorragie intra-alvéolaire avec GNRP)
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> Relativement proche de la polyangéite microscopique Dépend du score FFS : <ul style="list-style-type: none"> Si FFS = 0 : corticothérapie à 1 mg/kg/j (+/- 3 jours de bolus) puis décroissance pour une durée de traitement de 1 an, les immunosuppresseurs étant alors à réserver en cas de rechute, de corticorésistance ou de corticodépendance Si FFS > ou = 1 : corticothérapie + immunosuppresseur (le plus utilisé étant le cyclophosphamide, ENDOXAN®) 1 fois par mois pendant 6 mois, puis relai par un autre immunosuppresseur (azathioprine) Echange plasmatique : uniquement si formes graves de glomérulonéphrites extra-capillaires avec créatininémie supérieure à 500 µmol/L

ASCULARITE ANCA +	Micro-PAN Polyangéite microscopique	Granulomatoses de Wegener (GW)	Churg-Strauss
	Purpura vasculaire (membres inf) <i>livedo</i> nodules sous-cut/ arthralgies Multinévrite (SPE/SPI...)		
Symptômes extra-rénaux	Souvent aucun « GNRP isolée » +/- Hémorragie intra-alvéolaire +/- Douleur abdo	ORL (rhinite croûteuse, sinusite, otite, sténose sous-glottique) Hémorragie intra-alvéolaire	Asthme tardif et sévère Eosinophilie sanguine et tissulaire +/- Atteinte cardiaque (péricardite/atteinte myocardique)
Granulome (biopsie ORL, bronchique, cutanée, rénale)	NON	OUI	
ANCA	p-ANCA anti-MPO	c-ANCA anti-PR3	p-ANCA anti-MPO

7	CRYOGLOBULINEMIE (VHC)
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> Définition : <ul style="list-style-type: none"> IMMUNOGLOBULINES SÉRIQUES PRÉCIPITANT AU FROID MAIS SE REDISSOLVANT AU CHAUD Il en existe de 3 types : <ul style="list-style-type: none"> × TYPE I : MONOCLONAL × TYPE II : MIXTE AVEC COMPOSANT MONOCLONAL × TYPE III : MIXTE POLYCLONAL Complications : <ul style="list-style-type: none"> Les cryoglobulinémies peuvent se compliquer de manifestations de VASCULARITE PAR DÉPÔTS DE COMPLEXES IMMUNS Anatomopathologie : atteinte des vaisseaux de petits calibres, infiltrat lymphocytaire périvasculaire Résultats : <ul style="list-style-type: none"> Les cryo mixtes asymptomatiques sont fréquentes au décours d'une stimulation antigénique (infections virales...) et transitoire, à taux minime < 0.1 g/L et souvent sans signification pathologique Risque d'émergence d'un LMNH B avéré (cryo type II → clone B) : LBGC, lymphome du manteau

ETIOLOGIES	<ul style="list-style-type: none"> • VHC : <ul style="list-style-type: none"> – Principale cause des cryo (50-80%) – Type : CRYO DE TYPE 2 le plus souvent (avec ARN du VHC parfois retrouvé dans le cryoprécipité) – Cryo retrouvée chez 50% des VHC répliquants (la cryo est le + souvent asymptomatique) – Le traitement repose, en fonction de la gravité, sur l'association d'un TRAITEMENT ANTIVIRAL C et d'un traitement IMMUNOSUPPRESSEUR • Syndromes lymphoprolifératifs = LNH, Waldenström, myélomes • Maladies auto-immunes = SGS, LES, PR • Infections = endocardites, Lyme, syphilis... • Autres virus = VIH, VHB • Gammopathies monoclonales, maladie de Gaucher • Non déterminées = dites cryo « essentielles » 		
TYPE	1	<p>CRYO MONOCLONALE</p> <p>—</p> <p>Souvent IgM monoclonale</p> <p>Apparition rapide et symptomatique</p> <p>Taux souvent élevés (1 à 30 g/L)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HEMATOLOGIQUE +++ • IgM : BOM : <ul style="list-style-type: none"> – Maladie de Waldenström – LLC – LMNH • IgG ou IgA : myélogramme : <ul style="list-style-type: none"> – Myélome – LMNH – MGUS
	2	<p>CRYO MIXTE AVEC COMPOSANT MONOCLONAL</p> <p>—</p> <p>Souvent IgM (kappa) monoclonale IgG polyclonale</p> <p>Taux faibles souvent ≈ 1 g/L</p>	<ul style="list-style-type: none"> • VHC • MW/Lymphomes • MAI, SGS, LES • Autres virus : VIH, VHB • Idiopathique • Maladie de Gaucher
	3	<p>CRYO MIXTE POLYCLONALE</p> <p>—</p> <p>Souvent IgM polyclonale IgG polyclonale</p> <p>Taux souvent bas (0.01 à 1 g/L)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MAI : SGS, LES, PR... • Infections : <ul style="list-style-type: none"> – Bactériennes : endocardite d'Osler, Lyme, syphilis, fièvre Q... – Virales : EBV, CMV, VIH... – Parasitaires : toxo, palu, bilharzioses... – Fongiques • SLP : LLC, lymphomes • SMP : polyglobulie, splénomégalie myéloïde • Idiopathiques : cryo mixtes symptomatiques
EXAMEN CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • SIGNES GENERAUX : fièvre, asthénie • ARTICULATIONS : <ul style="list-style-type: none"> – Arthralgies d'origine auto-immune – Arthropathie micro-cristalline par précipité cristallin avec signes systémiques • FOIE : hépatopathies chroniques orientant vers l'étiologie virale C • Œdèmes fréquents • PEAU : <ul style="list-style-type: none"> – Syndrome de Raynaud secondaire – Livedo, urticaire – Manifestations ischémiques = par précipitation intravasculaire (cryo type I ou II) : nécrose digitale – Vascularite leucocytoclasique = purpura vasculaire déclive (membre inf > sup > tronc) respect de la face • REIN : syndrome néphritique par glomérulonéphrite membrano-proliférative de type 1 (protéinurie, hématurie, HTA, insuffisance rénale, membrane en double contour en anapath) • NERF : neuropathie périphérique mixte sensitive et motrice, plus souvent qu'une mononévrite multiple 		

EXAMENS COMPLEMENTAIRES	CONDITIONS DE PRELEVEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Prélèvement et acheminement de l'échantillon avec une température la plus proche de 37°C • Recherche des cryoglobulines à intervalle régulier, à 4°C, jusqu'à 7 jours • Les taux de précipitation sont très variables (0.01 à 50 g/L) et sans parallélisme entre le taux et la clinique • Mesure quantitative et qualitative pour quantifier et typer la cryo
	EXAMENS BIOLOGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperviscosité responsable d'anomalies fluctuantes : hyperprotidémie, fausses hyperleucocytose et thrombocytose... • Ig monoclonale ou polyclonale selon le type de cryo • « Complexes immuns circulants » = types 2 et 3 = « cryo mixtes » • Baisse du complément C4 alors que C3 et CH50 sont normaux (la remontée du C4 sera alors un des 1^{ers} signes de contrôle de la maladie) • Cryofibrinogène augmenté • Facteur rhumatoïde + (sans anti-CCP), les FAN sont négatifs (sauf si MAI associée) • Sérologie VHC +/- PCR et génotypage
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • PREVENTIF : <ul style="list-style-type: none"> – Protection contre le froid – Hydratation • TRAITEMENT DE LA CRYO = TRAITEMENT ETIOLOGIQUE : <ul style="list-style-type: none"> – Traitement VHC (peg - INF + ribavirine) – Traitement lymphoprolifération (polychimiothérapie) – Traitement maladie auto-immune = corticoïdes +/- cyclophosphamide (Endoxan®) • TRAITEMENT DANS LE CAS DU VHC : <ul style="list-style-type: none"> – Formes modérées : <ul style="list-style-type: none"> × Traitement VHC (Peg - INF + ribavirine) – Formes sévères : <ul style="list-style-type: none"> × Ritux 4 perfusions 375 mg/m² × + Traitement VHC (Peg - INF + ribavirine) – Formes « catastrophiques » : <ul style="list-style-type: none"> × Echanges plasmatiques × Ritux 4 perfusions 375 mg/m² × EDX 	

8 MALADIE DE BEHÇET		
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none">• Contexte :<ul style="list-style-type: none">- SUJET JEUNE- MEDITERRANEEN- PREDISPOSITION GENETIQUE• Vascularite multisystémique d'origine inconnue• Caractérisée par des poussées inflammatoires aiguës récurrentes• Atteinte des vaisseaux (artères et veines) de tout calibre• Risques :<ul style="list-style-type: none">- MENINGO-ENCEPHALITE- THROMBOPHLEBITE (PERIPHERIQUE OU CENTRALE)	
		
CLINIQUE	DIAGNOSTIC	
	=	
	CRITERE MAJEUR (APHTOSE BUCCALE) + 2 MINEURS	
	CRITERE MAJEUR	<ul style="list-style-type: none">• APHTOSE BUCCALE RECIDIVANTE (> 3 poussées/an)
	CRITERES MINEURS	<ul style="list-style-type: none">• APHTOSES GENITALES récidivante (ou leurs cicatrices)• ATTEINTE OCULAIRE : UVEITE antérieure ou postérieure, hyalite, vascularite rétinienne• MANIFESTATIONS CUTANEEES : érythème noueux, pseudo-folliculite, lésions papulo-pustuleuses, nodules acnéiformes• IDR à l'eau positive (pseudo-pustule) = Pathergy-test

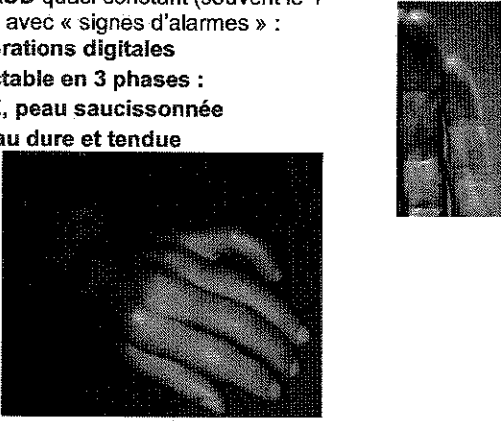
	AUTRES SIGNES CLINIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • ARTICULAIRES : <ul style="list-style-type: none"> – Oligo-arthrite des grosses articulations, non érosive – Sacro-iléite • NEUROLOGIQUE (NEURO-BEHÇET) : <ul style="list-style-type: none"> – Méningo-encéphalite aseptique lymphocytaire – Myélite transverse, encéphalite – Thrombophlébite cérébrale (céphalées, HTIC, IRM avec séquences de flux) • VASCULAIRES : <ul style="list-style-type: none"> – Thrombose veineuse superficielle ou profonde, atteinte ilio-cave et du tronc porte – Atteinte artérielle : thromboses et anévrismes de l'aorte ou des artères pulmonaires, artères fémorales • CARDIAQUE : <ul style="list-style-type: none"> – Péricardites récidivantes – IDM – Fibrose endomyocardique • Digestifs, ulcérations digestives • Epididymite
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL		<p>Aptose récidivante et maladie de système :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Connectivites (LES, SAPL) • Sarcoidose • MICI • SEP • Maladie périodique
TRAITEMENT		<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatique, bains de bouche (Ulcar® + aspirine...) • COLCHICINE (1 à 2/jour) • ANTICOAGULANTS : aspirine ou AVK • CORTICOTHERAPIE si atteinte viscérale (oculaire, neurologique...) • IMMUNOSUPPRESSEURS dans les formes graves (Imurel® ou MTX)

9 SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN	
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • EXOCRINOPATHIE AUTO-IMMUNE • Connectivite fréquente • Sex-ratio : 9 ♀/1 ♂ • Etiologies : <ul style="list-style-type: none"> – PRIMAIRE – SECONDAIRE (= associé à une autre maladie auto-immune) : <ul style="list-style-type: none"> × POLYARTHRITE RHUMATOIDE × LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ × SCLERODERMIE × Connectivite mixte (syndrome de Sharp) × Cirrhose biliaire primitive × Polymyosite × Vascularites × Thyroïdite auto-immune × Hépatite chronique active × Cryoglobulinémie mixte

CLINIQUE	<p>SYNDROME SEC :</p> <ul style="list-style-type: none"> • OPHTALMOLOGIQUE = xérophtalmie : kérato-conjonctivite sèche explorée par : <ul style="list-style-type: none"> – Test de Schirmer : bandelettes, pathologique si < 5 mm humidifié en 5 minutes – Breack up time : temps de rupture du film lacrymal après instillation de collyre à la fluorescéine, pathologique si < 10 sec – Vert de Lissamine : colorant peu utilisé • BUCCAL = XEROSTOMIE : <ul style="list-style-type: none"> – Tuméfaction des glandes salivaires – Langue décapillée ou fissurée – Syndrome de MIKULICZ : atteinte des parotides, des sous-maxillaires et des glandes lacrymales • Génital • Cutané • Voies aériennes = xérorhinie : toux sèche, trachéites récidivantes <p>SYMPTOMES EXTRA-GLANDULAIRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARTHRALGIES : non destructrices et sensibles aux AINS contrairement à la polyarthrite rhumatoïde • Phénomène de RAYNAUD : CRYOGLOBULINE à rechercher • Vascularite cutanée : purpura hypergammaglobulinémique de Waldenström • ADENOPATHIES et SPLENOMEGALIE : attention à la TRANSFORMATION LYMPHOÏDE • Atteinte pulmonaire : <ul style="list-style-type: none"> – Pneumonie lymphocytaire interstitielle : syndrome restrictif d'aggravation rapide, infiltrat bilatéral prédominant aux bases, alvéolite lymphocytaire, en général cortico-sensible – Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse : images réticulo-nodulaires, alvéolite à PNN, peu cortico-sensible • Atteinte neurologique : <ul style="list-style-type: none"> – SNP : polyneuropathie axonale symétrique sensitivomotrice ou sensitive pure (tableau de Denny-Brown), mononévrite multiple – SNC (rare) • Néphropathie : acidose tubulaire distale, hypokaliémie et néphrocalcinose
EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<p>Biologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypergamma polyclonale ou pic monoclonal associé • CRP normale (VS élevée si hypergamma) • ANTICORPS SPECIFIQUES MAIS INCONSTANTS : <ul style="list-style-type: none"> – ANTI-SSA = SOUVENT ASSOCIE AU LUPUS, RISQUE DE BAV CONGENITAL – ANTI-SSB = ASSEZ SPECIFIQUE DU SGS PRIMITIF • Cryoglobulinémie à rechercher <p>Biopsie des glandes salivaires accessoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Classification de CHISHOLM où seuls les stades III et IV sont spécifiques • Quantification de l'infiltration lymphoplasmocytaire au sein de la glande • Stades : <ul style="list-style-type: none"> – 0 : absence – I : léger – II : moyen (< 1 foyer/4 mm²) – III : 1 foyer/4 mm² – IV : > 1 foyer/mm²
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome sec : <ul style="list-style-type: none"> – Oculaire : larmes artificielles – Buccal : <ul style="list-style-type: none"> × Substituts salivaires, salive artificielle (Artisial®), bonbons acidulés × Hydratation par boissons fréquentes – Vaginal : gel lubrificateur • Manifestations extra-glandulaires : <ul style="list-style-type: none"> – Atteinte articulaire → Plaquenil® – Atteinte VASCULAIRE ou VISCERALE : vascularite, pneumopathie interstitielle, néphropathie symptomatique, myélite : <ul style="list-style-type: none"> × CORTICOTHERAPIE × CYCLOPHOSPHAMIDE en cas d'atteinte viscérale grave : pulmonaire, neurologique type myélite

COMPLICATIONS	<p>La complication majeure est le LYMPHOME DE LA ZONE MARGINALE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Correspondant à une transformation lymphoïde maligne • Clinique : <ul style="list-style-type: none"> – Hypertrophie salivaire – ADENOPATHIES – SPLÉNOMÉGALIE importante • Biologique : <ul style="list-style-type: none"> – Baisse brutale de l'hypergammaglobulinémie polyclonale et apparition d'un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines – Cryoglobuline de type II – Elévation de la bêta-2-microglobuline
----------------------	--

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	<p>HYPOSIALIES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • MÉDICAMENTS ET TOXIQUES (80%) : notamment les anticholinergiques, benzodiazépines, neuroleptiques, antidépresseurs, antihistaminiques H1, diurétiques, anti-émétiques, antiparkinsoniens, anti-vertigineux, antihypertenseurs centraux (clonidine), β-bloquants (métoprolol), inhibiteurs calciques (diltiazem) • Radiothérapie cervico-faciale • Pathologies systémiques : LES, PR, sclérodémie, sarcoïdose, amylose • Infections : VIH, hépatite C • Pathologies générales : HTA, diabète • Neurologiques : tumeurs cérébrales, maladie d'Alzheimer, neuropathie ganglionnaire • Physiologiques : personne âgée, nourrisson, états anxio-dépressifs sévères, déshydratation, ménopause • Tabac, stupéfiants <p>PATHOLOGIES MUQUEUSES (CAVITÉ BUCCALE) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficit en vitamines A, B2, B3, B12, fer (syndrome de Plummer-Vinson), calcium • Lichen plan buccal, stomatites, mycoses buccales • Toxidermies
----------------------------------	---

10 SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE		
GENERALITES	<ul style="list-style-type: none"> • Epidémiologie : <ul style="list-style-type: none"> – 9.000 à 12.000 patients en France ont une sclérodémie systémique – Etiologie non connue – Facteurs de risque : <ul style="list-style-type: none"> × Exposition à la silice : syndrome Erasmus = sclérodémie + silicose × Exposition à certains solvants • Terrain : femme de 30-60 ans • Physiopathologie : infiltrats lymphocytaires CD8+ avec synthèse de cytokines (IL4, TGFβ, CTGF) entraînant une majoration de synthèse de collagène par les fibroblastes 	
CLINIQUE	<p>CUTANÉE</p> <p>ARTICULAIRE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SYNDROME DE RAYNAUD quasi constant (souvent le 1^{er} symptôme de la maladie) avec « signes d'alarmes » : ischémie/nécroses/ulcérations digitales • PEAU : évolution inéluctable en 3 phases : <ul style="list-style-type: none"> – ŒDÉMATEUSE, peau saucissonnée – INFILTREE, peau dure et tendue  <ul style="list-style-type: none"> – SCLÉREUSE, fibrose et rétraction (limitation ouverture de bouche) • Télangiectasies (mains, visage, lèvres, langue) • POLYARTHRALGIES et myalgies (sans myosite)

VISCERALE	PULMONAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES et fibroses (bases pulmonaires) = EFR : baisse de DLCO • HTAP asymptomatique mais d'évolution spontanée fatale nécessitant une surveillance attentive par écho cardiaque annuelle
	RENALE	<ul style="list-style-type: none"> • NEPHROPATHIE VASCULAIRE : crise rénale suraiguë sclérodermique MAT et HTA maligne
	DIGESTIVE	<ul style="list-style-type: none"> • Œsophage : œsophagite, EBO • Incontinence anale
	CARDIAQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomyopathie sclérodermique (secondaire à la micro-angiopathie) • Péricardite
	VESICO-GENITALE	<ul style="list-style-type: none"> • Dysnergie vésico-sphinctérienne

TYPE DE SCLERODERMIE	SCLERODERMIES SYSTEMIQUES	
	SCLERODERMIE LIMITEE	SCLERODERMIE DIFFUSE
TERRITOIRES ATTEINTS	EXTREMITES DES MEMBRES	TRONC
CRITERES DIAGNOSTIQUES	FORME LOCALISEE OU CUTANEE LIMITEE <ul style="list-style-type: none"> • Phénomène de Raynaud documenté objectivement • Infiltration cutanée distale en aval des coudes et des genoux + • Soit anomalie à la capillaroscopie (dilatation capillaire et/ou zone avasculaire) • Soit présence d'auto-anticorps spécifiques de la sclérodermie 	DIAGNOSTIC = 1 CRITERE MAJEUR OU 2 MINEURS Critère majeur : Sclérodermie proximale <ul style="list-style-type: none"> • Peau scléro-atrophique : modification sclérodermique avec une peau tendue, épaissie, indurée, ne prenant pas le godet Atteinte : <ul style="list-style-type: none"> – Mains : « doigts boudinés » – Face (limitation ouverture de bouche)/cou/partie proximale des membres supérieurs ou inférieurs
	CREST SYNDROME <ul style="list-style-type: none"> • CALCINOSE SOUS-CUTANEE des mains • RAYNAUD • ESOPHAGUS : diminution du péristaltisme et du tonus du sphincter inférieur, symptomatologie de dysphagie par RGO • SCLERODACTYLIE : infiltration scléreuse des doigts • TELANGIECTASIES : paumes, visages, lèvre inférieure 	Critères mineurs : <ul style="list-style-type: none"> • Sclérodactylie • Raynaud compliqué de troubles trophiques : cicatrice déprimée d'un doigt ou ulcération de l'extrémité d'un doigt • PID évoluant vers la fibrose pulmonaire des bases
COMPLICATIONS	CREST = HTAP	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrose pulmonaire • Microangiopathies thrombotiques (SHU, PTT) • Pronostic grave
ANTICORPS	Anti-centromère = CREST	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-topo-isomérase 1 = anti-scl70 +++ • Anti-ARN polymérase III (atteinte rénale) • Anti-récepteur du PDGF

EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • CAPILLAROSCOPIE péri-unguéale : MEGACAPILLAIRE TYPIQUE et précoce • Biologie : <ul style="list-style-type: none"> – Iono sang, créatinine – PROTEINURIE DES 24 H – Anticorps • Examens morphologiques : <ul style="list-style-type: none"> – RADIOS MAINS (calcifications sous-cutanées) – EFR annuelles (baisse de la CPT et de la DLCO) – TDM THORAX coupes fines – Echographie cardiaque annuelle (cardiomyopathie sclérodermique secondaire à la micro-angiopathie, dépistage de HTAP) – Manométrie digestive œsophagienne + FOGD (si atteinte digestive) • Examen de 2^{ème} intention (pour une éventuelle HTAP) : <ul style="list-style-type: none"> – L'HTAP survient dans 20% des cas, plus fréquemment dans les formes limitées (CREST) – Bilan réalisé en cas de suspicion à l'échographie cardiaque – Examen diagnostique de certitude : cathétérisme droit
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Traitements spécifiques : <ul style="list-style-type: none"> – Corticoïdes à faibles doses (10-15 mg/j) en cas de douleurs articulaires/PID – ENDOXAN® dans la PID – Intensification thérapeutique + autogreffe de CSP en cours d'évaluation • Traitements symptomatiques : <ul style="list-style-type: none"> – IEC en cas de crise rénale – Prostacycline (ILOMEDINE®) atteinte vasculaire périphérique (Raynaud sévère) – Traitement de l'HTAP = <ul style="list-style-type: none"> × Oxygène OLD + traitement anticoagulant × Aérosol de prostacyclines × Traitement vasodilatateur = bosentan, inhibiteur de phosphodiesterase type 5 (sildénafil) – Peau : traitement symptomatique, possibilité d'utiliser la pénicillamine TROLOVOL® – RGO = IPP – HTA = IEC – HTAP = prostacycline BOSENTAN – Atteinte pulmonaire : corticothérapie/cyclophosphamide • PEC multidisciplinaire +++ (kiné/ergo/psychothérapie) • Maladie professionnelle si exposition à la silice <p>Remarque : traitements peu efficaces, aucun n'a permis de prolonger la survie</p>

11	VASCULARITE LEUCOCYTOCLASIQUE OU D'HYPERSENSIBILITE
DEFINITION HISTOLOGIQUE	<p>Vascularite dont la définition se base sur l'histologie cutanée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte prédominante des petits vaisseaux • Infiltrats de PNN périvasculaire +/- paroi • Leucocytoclasie = destruction des PNN avec formations de « poussières nucléaires » ou « caryorexie » due à l'éclatement du noyau et « pycnose » due à la condensation de la chromatine • Extravasation d'érythrocytes + cellules mononucléées • Nécrose fibrinoïde • Dépôts IgG, IgM, C3
ETIOLOGIES	<ul style="list-style-type: none"> • MEDICAMENTEUSE (cf. ci-après) • Infectieuse : bactéries (streptocoque, pneumocoque, staphylocoque, méningocoque, gonocoque, <i>Hæmophilus</i>) mycobactéries, virus VIH, VHA, VHB et C, EBV, <i>Parvovirus</i> B19, paludisme • IMMUNO-HEMATOLOGIQUE : <ul style="list-style-type: none"> – Cryoglobulinémie – Lymphoprolifération, LNH, Waldenström, LAI, myélome multiple – Leucémie aiguë – Leucémie à tricholeucocytes (infiltrat pariétal de cellules spécifiques chevelues) – Syndrome myélodysplasique • NEOPLASIE solide = côlon, bronche, foie, prostate... • Connectivite = PR, SGS, LES... • Vascularites systémiques = vascularites à ANCA (MPA, Wegener, syndrome de Churg et Strauss)

CLINIQUE DES VASCULARITES LEUCOCYTOCLASIQUES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE		<ul style="list-style-type: none"> • Peau : PURPURA DECLIVE (membres inf.) parfois bulles hémorragiques ou ulcères • Articulations : ARTHRALGIES migratrices • Viscérales : <ul style="list-style-type: none"> – RENALES dans les vascularites à ANCA : faire PBR → (glomérulonéphrite à croissants = extra-capillaire) † – Pulmonaires (hémorragie intra-alvéolaire) – Signes ORL – Atteinte neurogène périphérique 			
FORMES CLINIQUES DES VASCULARITES LEUCOCYTOCLASIQUES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE	Type	Délai après la prise médicamenteuse	Clinique	Biologie	Médicaments responsables
	FORME COMMUNE	2 mois	Atteinte cutanée (purpura)	-	Pénicillines, bêtalactamines, sulfamides, macrolides, AVK, héparine, antidépresseurs (IRS, imipraminiques), hydantoïne, antihistaminique type II, IEC, inhibiteurs calciques, bêtabloquants, AINS, aspirine, colchicine, azathioprine, MTX, léflunomide, EDX, ciclosporine, tamoxifène, cladribine, gemcitabine, busulfan, facteurs de croissance GCSF, anti-TNFα, interféron-α, rituximab, diurétiques thiazidiques, metformine, quinine, méfloquine, acyclovir, zidovudine, indinavir, diazépam, oméprazole, α-méthyl dopa
	VASCULARITES URTICARIENNES	10 jours	Atteinte cutanée (purpura) + Réaction urticarienne	Hypocomplémentémie AAN+ et FR+	Vaccins antigrippal, anti-hépatite A et B, anti-rubéole, anti-pneumocoque
	VASCULARITES A ANCA	Jusqu'à 1 an	Atteinte cutanée (purpura) + viscérale (rénale et pulmonaire)	P-ANCA + (anti-MPO) Eosinophilie Hypocomplémentémie	Minocycline, ciprofloxacine, antileucotriènes, phénytoïne, clozapine, sulfasalazine, allopurinol, propylthiouracile, carbimazole, méthylmazole, D-pénicillamine...

12 POUR ALLER PLUS LOIN	
SD DE GOODPASTURE	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome pneumo-rénal • Hémoptysie • Insuffisance rénale aiguë • Tableaux sévères associant une hémorragie intra-alvéolaire et une glomérulonéphrite rapidement progressive • Présence d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire et pulmonaire
THROMBOANGEITE DE BUERGER	<ul style="list-style-type: none"> • Homme • Jeune • Fumeur • Artérite distale • Claudication intermittente • Thrombose veineuse superficielle • Syndrome de Raynaud sévère
SD DE SHARP = CONNECTIVITE MIXTE	<ul style="list-style-type: none"> • Association des signes : <ul style="list-style-type: none"> – Du lupus – De la sclérodermie – De la PR • Arthrite • Syndrome de Raynaud • Myalgies • Doigts boudinés • Atteinte œsophagienne • Ac anti-RNP



I TRAITEMENT

TRAITEMENTS DISPONIBLES	<ul style="list-style-type: none"> • CORTICOTHERAPIE • IMMUNOSUPPRESSEURS et IMMUNOMODULATEURS • IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES • ECHANGES PLASMATIQUES • TRANSPLANTATION D'ORGANE (Cf. question) • SURVEILLANCE
-------------------------	---

1	CORTICOTHERAPIE
PROPRIETES	<ul style="list-style-type: none"> • Propriétés : <ul style="list-style-type: none"> - ANTI-INFLAMMATOIRE - ANTI-ALLERGIQUE - IMMUNOSUPPRESSEUR/immunomodulateur - Induction de l'apoptose des lymphocytes, inhibition de la prolifération des lymphocytes B, baisse des immunoglobulines, baisse de la production des cytokines • Place de la corticothérapie : <ul style="list-style-type: none"> - Traitement INITIAL des maladies auto-immunes - Traitement de FOND des maladies auto-immunes : <ul style="list-style-type: none"> × But : contrôler la maladie durablement × Méthode : DIMINUTION PROGRESSIVE POUR OBTENIR UNE DOSE MINIMALE EFFICACE × Evolution : SI DOSE MINIMALE EFFICACE TROP IMPORTANTE, UTILISATION D'UN IMMUNOSUPPRESSEUR POUR REALISER UNE EPARGNE CORTISONIQUE (limiter les effets secondaires de la corticothérapie) × Remarque : la sclérodermie est à part, la corticothérapie est peu efficace et présente un risque accru de crise rénale
CONTRE-INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • PAS DE CONTRE-INDICATION ABSOLUE LORSQUE LE PRONOSTIC VITAL EST ENGAGE • Contre-indications relatives = « PUDICK » <ul style="list-style-type: none"> - <u>P</u>sychiatrique grave (excitation psychomotrice) - <u>U</u>lcère gastro-duodénal - <u>D</u>iabète déséquilibré - <u>I</u>nfection (sévère, évolutive, ou non traitée) et vaccins vivants - <u>C</u>œur (insuffisance cardiaque, HTA non équilibrée) - <u>K</u>ératite herpétique
BILAN PRE-THERAPEUTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • PRESSION ARTERIELLE et ECG (cardiopathie) (HTA) • POIDS (calcul de dose, surveillance de surcharge) • IONOGRAMME SANGUIN (K+) et DEXTRO (diabète) • RECHERCHE ET TRAITEMENT D'UNE INFECTION : <ul style="list-style-type: none"> - BU +/- ECBU - Antécédents de tuberculose : <ul style="list-style-type: none"> × Radio thorax et IDR × Si l'IDR est positive : prophylaxie par rifampicine + isoniazide ou quadrithérapie si antécédents de traitement anti-BK incomplet - Déparasitisme (anguillulose) systématique pour tout patient ayant voyagé en zone d'endémie (Afrique/Antilles) par ivermectine (STROMEKTOL®) en 1 prise - ORL et stomato (dents/radio sinus + pano dentaire)

<p>INDICATIONS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MALADIES AUTO-IMMUNES/INFLAMMATOIRES : <ul style="list-style-type: none"> – Connectivites : LES, SGS, PR – Vascularites : maladie de Horton, PAN, vascularites associées aux ANCA (MPA, Wegener, SCS), maladie de Behçet – Sarcoidose – MICI : RCH et maladie de Crohn – Autres : cytopénie auto-immune (AHA1, PTI), pemphigus et pemphigoïde bulleuse, sclérose en plaques, dermatomyosite et polymyosite, hépatite auto-immune, fibrose pulmonaire • ALLERGIE : œdème de Quincke, urticaire géante, choc anaphylactique, asthme • TRANSPLANTATION D'ORGANES • SOINS DE CONFORT/SOINS PALLIATIFS : • Effets antalgique, anti-émétique, oréxigène • HEMOPATHIES ET CANCERS SOLIDES : <ul style="list-style-type: none"> – En association avec la chimiothérapie – Effet antitumoral direct – Effet anti-inflammatoire : <ul style="list-style-type: none"> x Occlusion sur carcinose péritonéale x Syndrome cave supérieur x Compression pelvienne • Syndrome néphrotique • Hépatite alcoolique aiguë
<p>EFFETS SECONDAIRES</p> <p>« CORTICOIDE SAM »</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CUTANEO-MUSCULAIRE : amyotrophie, vergetures, retard de cicatrisation, fragilité cutanée et ecchymoses, acné, folliculites bactériennes, hypertrichose • OBESITE fascio-tronculaire (Cushing) et prise de poids • Rétention hydrosodée (HTA) et hypokaliémie • Triglycérides augmentés, FDRCV • INFECTIONS par réactivation ou hypogammaglobulinémie secondaire à la corticothérapie : <ul style="list-style-type: none"> – Bactérie : <ul style="list-style-type: none"> x Pyogènes : dents, sinus, poumons, urines x Sigmoïdite diverticulaire (= toute douleur abdominale ou diarrhée sous-CT) x BK x Pneumocystose x Germes à croissance lente (<i>Nocardia</i>, <i>actinomycoses</i>) – Virus : herpès, zona, VHB et VHC, CMV – Parasite : ANGUILLULOSE MALIGNe, toxoplasmose, filariose – Fongique : candidoses, aspergillose, onychomycoses • Cataracte (sous-capsulaire postérieure) et glaucome • OSTEOPOROSE, Ostéonécrose aseptique • INSUFFISANCE SURRENALE • DIABETE • ESTOMAC (UGD), Excitation avec euphorie et insomnie, Endocrinien (dysménorrhées) • Sang : modifications hématologiques (polynucléose neutrophile par démargination, lymphopénie et éosinopénie) et risque accru de thrombose • Abdominal : douleur abdominale aiguë : <ul style="list-style-type: none"> – Sigmoïdite diverticulaire – Perforation d'ulcère gastro-duodénal – Pancréatite aiguë • MEDICAMENTS : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES : <ul style="list-style-type: none"> – Avec les INDUCTEURS ENZYMATIQUES : <ul style="list-style-type: none"> x Type : rifampicine, phénytoïne, carbamazépine... x Effet : BAISSE DE L'EFFICACITE DES CORTICOIDES – Avec les AVK : <ul style="list-style-type: none"> x Effet potentialisé des AVK lors de bolus de méthylprednisolone x RISQUE HEMORRAGIQUE

TRAITEMENT	REGLES DE PRESCRIPTION INITIALES	<p>TRAITEMENT :</p> <ul style="list-style-type: none"> • VOIE INTRAVEINEUSE : bolus IV de Solumédrol® si atteinte d'un organe noble (15 mg/kg/j, 3 j de suite) • VOIE ORALE : produit de référence : prednisone Cortancyl® (meilleure absorption digestive que prednisolone Solupred®), en relais de la voie intraveineuse • Une prise unique le matin, le plus souvent • Dose initiale (DI) : <ul style="list-style-type: none"> - 1 mg/kg (vascularites, LES, myosites inflammatoires) - 0.7 mg/kg (Horton) - 0.5 mg/kg (séríte lupique) - 0.15 à 0.30 mg/kg (PPR) • Puis DECROISSANCE PROGRESSIVE (ex. : LES) : <ul style="list-style-type: none"> - 10% de la DI tous les 15 j jusqu'à 50% de la DI - Puis baisse plus progressive jusqu'à 10 mg/j - Puis baisse de 1 mg tous les mois jusqu'à 5 mg - Garder 5 mg de manière +/- prolongée <p>EDUCATION DU PATIENT :</p> <ul style="list-style-type: none"> • NE JAMAIS INTERROMPRE BRUTALEMENT le traitement : RISQUE DE RECHUTE DE LA MALADIE, D'INSUFFISANCE SURRENALE AIGUE • Information, compréhension, observance du traitement à évaluer avant de débiter <p>MESURES HYGIENO-DIETETIQUES ASSOCIEES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • REGIME NORMO-CALORIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - PAUVRE EN SODIUM, EN SUCRES RAPIDES ET EN GRAISSES - RICHE EN PROTEINES, EN POTASSIUM
	EVALUER LA REPONSE AU TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • SUPPLEMENTATION POTASSIQUE si besoin • CALCIUM, VIT D et bisphosphonates (en prévention primaire de l'ostéoporose) • IPP ou tampon gastrique (si antécédent d'UGD) • Cortico-sensibilité • Corticodépendance : NOTER LE SEUIL en mg • Corticorésistance : envisager un autre traitement (IS)
	MODALITES D'ARRET DE LA CORTICOTHERAPIE JAMAIS BRUTALEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Objectif : <ul style="list-style-type: none"> - Prévenir l'insuffisance surrénale due à la mise en repos prolongée de l'axe corticotrope - Dans tous les cas, remettre 1 ordonnance d'hydrocortisone à 60 mg/j pendant 5 j en cas de stress, fièvre, chirurgie pour prévenir l'insuffisance surrénale aiguë • Pour arrêter : A LA DOSE DE 5 MG/J, FAIRE UN TEST AU SYNACTHENE® (TS) IMMEDIAT POUR EVALUER L'INTEGRITE DE L'AXE CORTICOTROPE <ul style="list-style-type: none"> - TS NORMAL : BAISSSE DE 1 MG TOUS LES 15 J JUSQU'A ARRET TOTAL - TS ANORMAL : REMPLACER LE CORTANCYL® PAR 20 MG D'HYDROCORTISONE PENDANT 1 MOIS ET REPETER LE TS
	TEST AU SYNACTHENE®	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage du cortisol plasmatique à 8h, avant toute prise de corticoïdes • Injection d'une dose de 0.25 mg de Synacthène® IM ou IV (ou ACTH synthétique) • Mesure de la réponse de la surrénale par dosage de la cortisolémie 1 heure après l'injection • Test positif si doublement du cortisol plasmatique à H1 après l'injection de Synacthène®, ou si cortisol > 600 nmol/L
	QUAND FAUT-IL METTRE DES BIPHOSPHONATES AU COURS D'UNE CORTICOTHERAPIE ?	<ul style="list-style-type: none"> • A discuter systématiquement si corticothérapie > 7.5 mg/j pendant plus de 3 mois • Biphosphonates obligatoire en cas d'antécédent de fracture ostéoporotique • Dans les autres cas : réalisation d'une ostéodensitométrie avant ou en début de traitement et si T-score < -1.5, indications de biphosphonates • Si T-score > -1.5, contrôle de l'ostéodensitométrie à 1 an et, si réduction du T-score, traitement par biphosphonates • 3 biphosphonates peuvent être utilisés : risédronate (actonel®), alendronate (fosamax®) et étidronate (didronel®)

2

IMMUNOSUPPRESSEURS IMMUNOMODULATEURS

- **INDICATIONS DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES (+/- ASSOCIES AUX CORTICOIDES) :**
 - EN 1^{ère} INTENTION : PATHOLOGIE SYSTEMIQUE AVEC ATTEINTE D'ORGANE NOBLE
 - EN 2^{ème} INTENTION : CORTICODEPENDANCE OU CORTICORESISTANCE
 - POUR L'EPARGNE CORTISONIQUE : LIMITER LES EFFETS SECONDAIRES D'UNE CORTICOTHERAPIE PROLONGEE
- **BIEN PESER LE RAPPORT BENEFICE/RISQUE EN RAISON DES NOMBREUX EFFETS SECONDAIRES :**
 - Risque infectieux : à prévenir notamment chez les malades immunodéprimés à risque d'infections opportunistes (prévention primaire par Bactrim® +/- Zelitrex®)
 - Effet à long terme non connu

TRAITEMENT LYMPHO-ABLATIF	<ul style="list-style-type: none"> • Alkylants : <ul style="list-style-type: none"> - Cyclophosphamide = ENDOXAN® - Chlorambucil = CHLORAMINOPHENE® - Melphalan = Alkeran® • Agent intercalant inhibiteur de la topo-isomérase II : <ul style="list-style-type: none"> - Mitoxantrones = NOVANTRONE® - Anthracyclines = ADRIAMYCINE • Antimétabolites : fludarabine = FLUDARA® • Anticorps monoclonal : <ul style="list-style-type: none"> - Anti-CD52 = MABCAMPATH® - Anti-CD20 RITUXIMAB
ANTIMETABOLIQUE	BLOCAGE DE L'EXPANSION CLONALE DES LYMPHOCYTES <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprine = IMUREL® et son métabolite le 6-mercaptopurine 6MP = PURINETHOL® • Mycophénolate mofétil (MMF) = CELLCEPT® • Léfénomide ARAVA® • Méthotrexate NOVATREX®
INHIBITEUR DE L'ACTIVATION CELLULAIRE	BLOCAGE DES MECANISMES D'ACTIVATION CELLULAIRE PAR BLOCAGE DES SIGNAUX DE TRANSMISSION CYTOPLASMIQUE <ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporine A = NEORAL® – SANDIMMUN® • Tacrolimus (FK506) = PROGRAF® • Rapamycine = SIROLIMUS®
INHIBITEUR BIOLOGIQUE DES CYTOKINES = BIOTHERAPIES	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-TNFα : <ul style="list-style-type: none"> - Anticorps monoclonal IgG k chimérique = infliximab = REMICADE® - Inhibiteur du récepteur soluble du TNFα = étanercept = ENBREL® - Anticorps monoclonal IgG humanisé = adalimumab = HUMIRA® • Inhibiteur de l'interleukine IL1RA = KINERET® • Inhibiteur de l'interleukine IL2R <ul style="list-style-type: none"> - Anticorps monoclonal chimérique basiliximab = SIMULECT® - Anticorps monoclonal humanisé daclizumab = ZENAPAX®

	MODE D'ACTION	PRINCIPALES INDICATIONS	TERATOGENICITE	EFFETS SECONDAIRES
Azathioprine IMUREL®	Prodrogue transformé en 6-mercaptopurine Synthèse de ADN ↓ CD8+	Connectivites (LES, SGS, PR myopathies auto-immunes), vascularites systémiques à ANCA, maladie de Behçet, hépatites auto-immunes, cytopénies auto-immunes, MICI, cryoglobulinémies	Non	Toxicité hépatique (cytolyse) et pancréatite Nausées/vomissements Toxicité hémato : < 30% leucopénie (myélotoxicité accrue si déficit homozygote en TPMT) Risque infectieux bactérien et viral herpès +++ Risque accru de lymphomes chez les transplantés Allergie cutanée et fièvre
Méthotrexate METHOTREXATE® NOVATREX®	Antimétabolite antifolique inhibiteur de la synthèse de ADN	Connectivites (PR, myosites inflammatoires), vascularites (Horton), sarcoïdose, psoriasis	Oui Contraception indispensable pour les 2 sexes	Nausées/vomissements/diarrhées Allergie cutanée Toxicité hépatique : cytolyse hépatique et cirrhose hépatique Toxicité hémato : < 30% cytopénies dose-dépendante Mucite (prévenue par une Lederfoline® 2 j après chaque prise) Toxicité pneumo : PID fibrosantes Risque infectieux
Cyclophosphamide ENDOXAN®	Alkylant famille des moutardes azotées lymphocytotoxique	Connectivites (LES, PR), vascularites à ANCA (Wegener, PAN, MPA)	Oui	Toxicité vésicale immédiate (prévenue par hydratation + MESNA) cystites hémorragiques interstitielles exposant au risque tardif de cancer de la vessie Toxicité hémato > 50% aiguë et chronique, neutropénie/lymphopénie (myélo-suppression) Nausées, vomissements Toxicité gonadique (cryoconservation de sperme chez ♂) Risque infectieux, pneumocystose Risque accru de lymphome Alopécie (5-50%)
Ciclosporine A NEORAL® SANDIMMUN®	Inhibe la calcineurine, protéine de régulation du gène de l'IL2, action sur le lymphocyte T	MICI, connectivites (PR, myosites inflammatoires), vascularites, maladie de Behçet, psoriasis, dermatite atopique sévère de l'adulte, uvéites non infectieuses sévères, aplasies médullaires acquises, sarcoïdose, syndrome néphrotique	Inconnue	Toxicité rénale +++ < 10% HTA ++ Risque infectieux Hirsutisme Tremblement des extrémités, paresthésies Hypertrophie des gencives Cholestase
Mycophénolate mofétil CELLCEPT®	Inhibe la prolifération des LB et LT	LES, vascularites à ANCA	Inconnue	Troubles du transit, diarrhée fréquente Syndrome pseudo-grippal Risque infectieux Toxicité hémato, leucopénie
Anti-TNFα Infliximab REMICADE® Adalimumab HUMIRA® Etanercept ENBREL®	Blocage de la voie du TNFα	PR, MICI, SPA, rhumatisme psoriasique, maladie de Still, vascularites systémiques réfractaires aux autres traitements	Inconnue	Allergie Risque infectieux : réactivation tuberculose +++ , infection à germes intracellulaires Apparition d' anticorps anti-ADN fréquente (25%) natifs ou anti-anti-TNFα Risque de lymphome en cours d'évaluation Aggravation possible d'une SEP

3 IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES		
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> BUTS : <ul style="list-style-type: none"> DIMINUTION DE LA REACTION AUTO-IMMUNE PAS D'IMMUNOSUPPRESSION INDUITE MECANISMES : <ul style="list-style-type: none"> « DILUTION » DES AUTO-ANTICORPS ET DES COMPLEXES IMMUNS PATHOGENES DEPLACEMENT DES AUTRES ANTICORPS ET DES COMPLEXES IMMUNS DES RECEPTEURS MEMBRANAIRES METHODES : <ul style="list-style-type: none"> Immunoglobulines issues de pool plasmatique de 5 à 10.000 donneurs sains Dose administrée de 2 g/kg (0.4 g/kg/j pendant 5 jours ou 1 g/kg/j pendant 2 jours) Elles contiennent des traces d'IgA donc possibilité d'immunisation si transfusées à des sujets porteurs d'un déficit congénital en IgA (risque de choc anaphylactique) 	
BILAN PRE-THERAPEUTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> INDISPENSABLE (après la perfusion Ig, les anticorps du patient sont mélangés avec ceux des donneurs : les sérologies ne sont alors plus interprétables) <ul style="list-style-type: none"> SEROTHEQUE : sérologies VIH, VHB, VHC, toxoplasmose, EBV, CMV BILAN AUTO-IMMUN : FAN, ACL DOSAGE PONDERAL des Ig (IgG, IgA, IgM) et sous-classes d'IgG (IgG1 → 4) 	
SPECIALITES MEDICAMENTEUSES	VOIE IV	<ul style="list-style-type: none"> TEGELINE® OCTAGAM® ou ENDOBULINE® : préférés chez l'insuffisant rénal GAMMAGARD® : pour les déficits immunitaires primitifs porteurs d'un déficit en IgA avec auto-anticorps anti-IgA
	VOIE SOUS-CUTANEE	<ul style="list-style-type: none"> SUBCUVIA® GAMMANORM® VIVAGLOBIN®
INDICATIONS	INDICATIONS DE GROUPE 1 RECONNUES	<ul style="list-style-type: none"> Déficit immunitaire primitif avec défaut de production d'anticorps Déficit immunitaire secondaire avec défaut de production d'anticorps, associé à des infections à répétitions (LLC, myélome, allogreffe...) Dermatomyosite corticorésistante Erythroblastopénies auto-immunes résistantes Infections sévères à Parvovirus B19 chez un patient atteint d'immunodéficience acquise ou constitutionnelle Myasthénie aiguë Neuropathie motrice multifocale avec bloc de conduction permanent Neutropénies auto-immunes Polyradiculonévrite chronique idiopathique PTI de l'enfant et de l'adulte PTI associé au VIH Syndrome d'anticoagulation acquise par auto-anticorps
	INDICATIONS DE GROUPE 2 PERTINENTES	<ul style="list-style-type: none"> Substitution à l'emploi d'Ig spécifique (ex. : varicelle, zona) AHAI Maladie de Still de l'adulte Myosite à inclusion avec atteinte œsophagienne Pemphigus corticorésistant ou après échec des IS Polymyosite corticorésistante Prophylaxie du rejet de greffe de rein chez les patients immunisés Rejet aigu rénal SAM secondaire à une pathologie infectieuse SAPL en l'absence d'efficacité des anticoagulants Vascularites systémiques à ANCA positives
EFFETS SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> FRISONS, FIEVRE, MYALGIES (ralentir le débit) Douleurs abdominales Céphalées et méningite chimique CHOC ANAPHYLACTIQUE (si malade porteur d'un déficit en IgA avec anticorps anti-IgA et apport d'une spécialité contenant des IgA) 	

4 ECHANGES PLASMATIQUES	
DENOMINATION	<ul style="list-style-type: none"> Echanges plasmatiques Plasmaphérèses
PRINCIPES	<ul style="list-style-type: none"> EPURER LE SERUM DU PATIENT DE SES ANTICORPS EN LE REMPLAÇANT PROGRESSIVEMENT PAR UN SOLUTE DE REMPLISSAGE : albumine humaine, plasma frais, solutés macromoléculaires
INDICATIONS	<p>MALADIES AUTO-IMMUNES CLINIQUEMENT GRAVES OU LA PRESENCE D'UN ANTICORPS PATHOGENE EST PROUVEE ou très fortement suspectée :</p> <ul style="list-style-type: none"> Crises aiguës thyrotoxiques Crises aiguës myasthéniques Cryoglobulinémies Atteintes neurologiques périphériques avec mise en évidence d'ac. anti-neurones Vascularites échappant aux autres modalités thérapeutiques Lupus échappant aux autres modalités thérapeutiques
LIMITES	<ul style="list-style-type: none"> Leur intérêt a beaucoup diminué depuis l'utilisation des Ig polyvalentes Problème de tolérance hémodynamique, mais celle-ci est bonne le plus souvent Faculté d'épuration d'autres facteurs plasmatiques « utiles », en particulier de la coagulation

5 SURVEILLANCE	
SURVEILLANCE DE LA MALADIE	<ul style="list-style-type: none"> L'EVOLUTION des maladies auto-immunes est d'un grand POLYMORPHISME, la maladie pouvant rester bénigne ou évoluer vers des manifestations viscérales graves SURVEILLANCE CLINIQUE : UN EXAMEN CLINIQUE ET UN INTERROGATOIRE ORIENTE DOIVENT ETRE REGULIEREMENT FAITS : <ul style="list-style-type: none"> Lupus systémique : atteinte rénale et neurologique Sclérodémie : surveillance cutanée, complications trophiques périphériques, pression artérielle pouvant être le signe d'une atteinte rénale Syndrome sec de Gougerot-Sjögren, aires parotidiennes, complications ophtalmologiques induites par le syndrome sec, manifestations viscérales extra-glandulaires (atteintes pulmonaires et articulaires) SURVEILLANCE BIOLOGIQUE (dont la périodicité dépend essentiellement de la clinique) : <ul style="list-style-type: none"> Hémogramme Dosage des paramètres de l'inflammation (VS, CRP, fibrinémie) Ionogramme Enzymes musculaires, LDH Electrophorèse des protéines Etude des fonctions rénale et hépatique et une étude de la protéinurie et du sédiment urinaire Contrôle des auto-anticorps Dosage du complément SURVEILLANCE PAR IMAGERIE OU AUTRES EXAMENS PARACLINIQUES COMPLEMENTAIRES : <ul style="list-style-type: none"> Doit être faite, selon la maladie auto-immune Exemple : il faut vérifier régulièrement l'absence d'hypertension artérielle pulmonaire au cours d'un CREST syndrome grâce à une échographie cardiaque couplée au Doppler cardiaque
SURVEILLANCE DU TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> SURVEILLANCE CLINIQUE ET PARACLINIQUE : <ul style="list-style-type: none"> TOLERANCE de chaque traitement EFFETS INDESIRABLES OU COMPLICATIONS (diabète ou ostéoporose cortico-induits, insuffisance rénale sous cyclosporine, atteinte ophtalmique sous antipaludéens de synthèse...) OBSERVANCE thérapeutique car ces traitements sont pris au long cours DEGRE D'IMMUNOSUPPRESSION de ces patients sous traitement immunosuppresseur par : <ul style="list-style-type: none"> × Une numération lymphocytaire avec immuno-phénotypage des lymphocytes circulants (immunité cellulaire) × Une électrophorèse des protéines sériques × Un dosage pondéral des immunoglobulines (immunité humorale)

**EVALUER LE
RETENTISSEMENT
SOCIOPROFESSIONNEL
ET PSYCHOLOGIQUE**

- **Prise en charge complète à 100% pour MALADIE DE LONGUE DUREE**
- **Maintien d'une ACTIVITE PROFESSIONNELLE** +/- modification du poste de travail (médecin du travail et médecin conseil)
- **ASSOCIATIONS DE MALADES**
- **SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE :**
 - Entourage familial
 - Prise en charge **psychologique** voire psychiatrique spécifique
 - Traitement antidépresseur parfois

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Le diagnostic des MAI passe par des critères diagnostiques clinico-biologiques à connaître par cœur pour l'ECN.
- Le dosage des ACAN (anticorps antinucléaires) et leur spécificité orientent vers certaines pathologies.
- De même, le dosage des ANCA et la détermination de leur spécificité antigénique sont indispensables au diagnostic de certaines vascularites.
- Traitements : corticothérapie + mesures d'accompagnement.
- En règle générale, l'utilisation des immunosuppresseurs est à réserver aux formes sévères de MAI.

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 116

Année	Source	Titre
2008	HAS	Spondylarthrite grave : guide ALD n°27
2008	HAS	Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie cœliaque ?
2007	HAS	Polyarthrite rhumatoïde. Prise en charge en phase d'état.

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 116

Année	Contenu
2006	Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. Diagnostic/Bilan biologique. Corticothérapie/mesures associées/surveillance.
2008	Maladie de Crohn chez un adolescent. Diagnostic/signes associés/prise en charge.

LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ. SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

Item
117
Module 8
Partie I

Chapitre 7



OBJECTIFS DE L'ECN

- Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé et un syndrome des antiphospholipides



MOTS CLES

- ACAN
- Anticorps anti-ADN natif
- Atteinte rénale
- Hydroxychloroquine
- SAPL

Pour mieux comprendre

- Le LED est la MAI la plus connue sur le plan physiopathologique. La présence d'anticorps antinucléaires avec des spécificités variables en fait le prototype des MAI non spécifiques d'organes.
- Si les critères de l'ARA sont indispensables pour l'homogénéisation des critères de classification de la pathologie, la présence de 4 critères sur 11 n'est pas indispensable pour affirmer le diagnostic de LED. Ils peuvent survenir à différents moments au cours de l'évolution de la maladie et doivent donc uniquement constituer une aide pour connaître les principales manifestations clinico-biologiques au cours du lupus.

ITEM 117

A INTRODUCTION


Le LED est une des connectivites les plus fréquentes, caractérisé par la production d'anticorps antinucléaires et dirigés en particulier contre l'ADN double brin. Il s'agit du prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes. L'association avec un SAPL est suffisamment fréquente pour justifier un dépistage systématique des APL dans un contexte de patiente lupique.

B PLAN DU CHAPITRE

<p>DEFINITION/PATHOGENIE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Définition • Epidémiologie • Physiopathologie • Diagnostics différentiels <p>EXAMEN CLINIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Généralités • Dermatologique • Rhumatologique • Néphrologique • Neuropsychiatrique • Cardiovasculaire • Pneumologique • Hématologique <p>EXAMENS BIOLOGIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examens biologiques spécifiques • Ponction-biopsie rénale • Autres examens <p>FORMES CLINIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grossesse • Lupus induit • Formes associées • Syndrome des antiphospholipides 	<p>EVOLUTION/PRONOSTIC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evolution • Facteurs de gravité • Complications • Examens à valeur pronostique péjorative <p>TRAITEMENT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement préventif • Traitement curatif • Surveillance <p>SYNDROME DES ANTICORPS PHOSPHOLIPIDES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Généralités • Etiologies • Clinique • Bilan étiologique • Traitement
--	--

C DEFINITION / PATHOGENIE

<p>DEFINITION</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MALADIE AUTO-IMMUNE SYSTEMIQUE • De type CONNECTIVITE • Terrain : <ul style="list-style-type: none"> - Femme (9 cas sur 10) - Jeune : entre 10 et 40 ans - Race noire plus touchée • Caractéristiques : <ul style="list-style-type: none"> - Production d'ANTICORPS ANTINUCLEAIRES, notamment d'ANTICORPS ANTI-ADN NATIFS - Important polymorphisme clinique marqué essentiellement par des signes : <ul style="list-style-type: none"> x Rhumatologiques x Dermatologiques x Hématologiques x Néphrologiques • Appellation : donnée par l'aspect des lésions de la face, elle vient du latin « lupus = loup » • Facteurs favorisants et déclenchants : <ul style="list-style-type: none"> - Endogène : <ul style="list-style-type: none"> x Déficit en fraction C2 et C4 du complément, hypogammaglobulinémie congénitale et déficit en IgA - Exogène : <ul style="list-style-type: none"> x Œstrogènes, grossesse, médicaments (cf. plus loin), facteurs toxiques (tartrazines...), UV, stress, la responsabilité de certains virus (notamment EBV) est discutée
--------------------------	---

<p>EPIDEMIOLOGIE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prédilection génétique : HLA DR2, DR3 • Prévalence : plus fréquente et plus sévère dans certaines populations : <ul style="list-style-type: none"> – Race noire – Afro-américain – Amérique du Sud – Asie • Incidence : <ul style="list-style-type: none"> – 20 à 50 cas pour 100.000 habitants – Connectivite la plus fréquente après le syndrome de Gougerot-Sjögren
<p>PHYSIOPATHOLOGIE</p>  <p>Pour aller plus loin</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Présence de facteurs favorisants ou déclenchants • Présence d'une hyperactivité du système immunitaire, hormonal et cellulaire • Rôle pathogène des complexes immuns circulants (ICC) ADN/Ac anti-ADN • Déficit de la fonction T-suppressive • Activation polyclonale des lymphocytes B (anomalie intrinsèque ou défaut de régulation par les lymphocytes T) • Augmentation de l'apoptose cellulaire avec relargage massif d'antigènes nucléaires pouvant être à l'origine d'une auto-immunité • Déficit de l'élimination et accumulation des produits de dégradation cellulaire, par déficit en complément ou anomalies du système immunitaire • Exemple notamment des UV qui endommagent l'ADN des kératinocytes, provoquant une apoptose à l'origine des manifestations de photosensibilité du lupus
<p>DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL</p>	<p>Diagnostics différentiels généraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les autres connectivites : <ul style="list-style-type: none"> – Sclérodémie – Dermato-polymyosite – Syndrome de Gougerot-Sjögren – Syndrome de Sharp • Le SYNDROME DE MACDUFFIE : <ul style="list-style-type: none"> – Vascularite hypocomplémentémique – Clinique : <ul style="list-style-type: none"> × Lésions urticariennes fixes × Arthrites non destructrices × Atteinte glomérulaire variable – Biologique : <ul style="list-style-type: none"> × Hypocomplémentémie importante × Effondrement de la fraction C1q × Ac antinucléaires généralement absents <p>Diagnostics différentiels par organe :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rhumatologique : POLYARTHRITE RHUMATOIDE <ul style="list-style-type: none"> – Atteinte articulaire destructrice – Complément normal – AC anti-DNA natifs NEGATIFS • Dermatologique : LUPUS DISCOIDE <ul style="list-style-type: none"> – Evoluant sur un mode purement cutané uniquement – N'évoluant vers un LED que dans moins de 10% des cas • Cardiologique : ENDOCARDITE SUBAIGUE D'OSLER

D EXAMEN CLINIQUE

GENERALITES			
TYPES D'ATTEINTES	SIEGE DE L'ATTEINTE	FREQUENCE	CLINIQUE
	SIGNES GENERAUX	Inconstants	<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Asthénie, anorexie, amaigrissement
	DERMATOLOGIQUE	80%	Inaugurales dans 25% des cas : <ul style="list-style-type: none"> • Erythème lupique du visage • Lupus discoïde • Lésions des faces d'extension • Lésions muqueuses • Lupus subaigu • Vascularite • Livedo reticularis • Chute des cheveux • Acrosyndrome • Troubles de la pigmentation
	RHUMATOLOGIQUE	60% à 90%	<ul style="list-style-type: none"> • Polyarthralgies • Polyarthrites non érosives non déformantes subaiguës migratrices bilatérales et symétriques (doigt IPP et MCP, poignets, genoux) • Myalgies, myosite • Ostéonécrose aseptique
	NEPHROLOGIQUE	40-75%	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions glomérulaires : <ul style="list-style-type: none"> – Syndrome néphrotique impur – SNA – GNRP • MAT • Atteinte tubulo-interstitielle
	NEUROPSYCHIATRIQUE	15-75%	Neuro-lupus
	CARDIOVASCULAIRE	-	Cardiaques : <ul style="list-style-type: none"> • Péricardite • Endocardite verruqueuse de Libman-Sacks • Myocardite • Coronaropathie (iatrogène > spécifique) • Valvulopathie (mitrale > aortique) Vasculaires : <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Raynaud • Hypertension artérielle • Artérite lupique • Thromboses artérielles et veineuses (phlébites)
	PULMONAIRE	-	<ul style="list-style-type: none"> • Pleurésie sérofibrineuse • Pneumonie lupique, fibrose pulmonaire interstitielle et diffuse • Hypertension artérielle pulmonaire • Hémorragie intra-alvéolaire
	HEMATOLOGIQUE	-	<ul style="list-style-type: none"> • Adénopathies et splénomégalie • Cytopénies auto-immunes : <ul style="list-style-type: none"> – AHAI (IgG + C3) – + Thrombopénie (= syndrome d'Evans) • Leucopénie (lymphopénie) • Allongement du TCA (cf. SAPL)
	OCULAIRE	-	<ul style="list-style-type: none"> • Episclérite • Rétinopathie

<p>CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L'ARA (1997)</p> <p>Il s'agit de critères de classification et non de diagnostic. Un malade est considéré comme présentant un lupus lorsqu'il satisfait simultanément ou successivement à au moins 4 critères sans limitation du temps d'observation</p>	<p>LA PRESENCE DE 4 CRITERES A UNE SENSIBILITE ET UNE SPECIFICITE DE 96% :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rash malaire • Lupus discoïde • Photosensibilité • Ulcérations orales ou nasopharyngées • Arthrite non érosive touchant au moins 2 articulations périphériques • Pleurésie ou péricardite • Protéinurie > 0,5 g/j ou cylindrurie • Convulsions ou psychose • Anémie hémolytique : <ul style="list-style-type: none"> – Ou leucopénie < 4.000 constatée à 2 reprises – Ou lymphopénie < 1.500 constatée à 2 reprises – Ou thrombopénie < 100.000 en l'absence de médicaments cytopéniants • Désordres immunologiques : <ul style="list-style-type: none"> – Ac anti-ADN natif – Ac anti-Sm – Anticorps antiphospholipidiques (anticardiolipine IgG ou IgM de titre élevé, anticoagulant circulant de type lupique, ou sérologie syphilitique dissociée à 2 reprises) • Titre anormal de FAN en l'absence de drogues inductrices
--	--



1 DERMATOLOGIQUE 60 à 80%		
LESIONS SPECIFIQUES		<ul style="list-style-type: none"> • Les lésions cutanées : <ul style="list-style-type: none"> – Prédominant sur les zones exposées : photosensibilité fréquente (lucite) dans 15 à 50% des cas – Sont parfois déclenchées ou aggravées par l'exposition solaire (visage, décolleté, mains)
	ERYTHEME LUPIQUE DU VISAGE	<ul style="list-style-type: none"> • Aspect : <ul style="list-style-type: none"> – MACULES OU MACULO-PAPULES – ROUGES-VIOLACEES – CONFLUENTES, EXTENSIVES – Finement squameuses – A bordures émiettées – Rarement prurigineux • Siège : <ul style="list-style-type: none"> – RACINE DU NEZ S'ETENDANT VERS LES POMMETTES : aspect classique en AILE DE PAPILLON (loup vénitien, « en ailes de chauve-souris » ou en vespertilio : 10 à 50%) – Parfois plus étendu : <ul style="list-style-type: none"> × Atteint : région péri-orbitaire, front × Respecte : yeux, cuir chevelu, menton et oreilles – DECOLLETE et membres (paumes, doigts, coudes)
	LUPUS DISCOÏDE	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquence : <ul style="list-style-type: none"> – 10% des cas – Plus fréquent dans les formes chroniques purement cutanées • 3 lésions élémentaires : <ul style="list-style-type: none"> – Erythème à limites nettes – Squames – Atrophie séquellaire : alopecie définitive en plaque • Siège : nez, joues, oreilles, cuir chevelu (laissant souvent une alopecie définitive)
	LESIONS DES FACES D'EXTENSION	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions érythémateuses des faces d'extension • Des coudes et des genoux



AUTRES MANIFESTATIONS	LESIONS MUQUEUSES	<ul style="list-style-type: none"> Lors des poussées, 1 à 30% des cas Atteintes BUCCO-PHARYNGEES : <ul style="list-style-type: none"> Stomatite diffuse ou localisée : érythème tacheté du voile Ulcérations de la muqueuse buccale d'allure herpétiforme Plus rarement lésions discoïdes, perforation de la cloison nasale
	LUPUS SUBAIGU	<ul style="list-style-type: none"> Lésions annulaires ou lésions psoriasiformes, lésions viscérales rares
	VASCULARITE	<ul style="list-style-type: none"> Purpura, nécrose ou urticaire ou thrombotique (5 à 20% des cas)
	LIVEDO RETICULARIS	<ul style="list-style-type: none"> Plus rarement aspect de livedo racemosa urticaire, voire lésions urticariennes PURPURA INFILTRE, nodules douloureux sous-cutanés, érythème violine des paumes, érythème télangiectasique de la face dorsale des doigts, lésions pulpaire purpuriques à centre blanchâtre, gangrenés punctiformes, ulcères de jambe malléolaires
	ALOPECIE	<ul style="list-style-type: none"> Fréquente lors des poussées avec risque d'alopecie (en plaque ou diffuse, le plus souvent chute modérée des cheveux au brossage quotidien)
	ACROSYNDROME	<ul style="list-style-type: none"> Avec parfois PHENOMENE DE RAYNAUD (30% des cas), compliqué parfois de troubles trophiques
	TROUBLES DE LA PIGMENTATION	<ul style="list-style-type: none"> Troubles de la pigmentation localisés ou diffus : hypo, hyperpigmentation
	SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES	<ul style="list-style-type: none"> Livedo, ulcère veineux pseudo-phlébitique, hémorragie sous-unguéale < 10%
	ASPECT ANATOMOPATHOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Une biopsie en immunofluorescence permet la recherche des dépôts d'immuns complexes (IgG et IgM) et de complément à la jonction dermo-hypodermique en peau lésée si lésions cutanées atypiques

2 RHUMATOLOGIQUE	
<ul style="list-style-type: none"> Types d'atteintes : <ul style="list-style-type: none"> Osseuses et articulaires Souvent inaugurales, presque constantes, polymorphes Siège : MCP, IPP, carpe, coude, genou, cheville, rachis respecté (sauf parfois l'étage cervical) Déformations rares liées à une subluxation des tendons des doigts, appelées rhumatisme de Jaccoud Radiographies : PAS DE DESTRUCTION 	
ARTHRALGIES SIMPLES	<ul style="list-style-type: none"> Grosses et petites articulations, INTENSES, MIGRATRICES (doigts et poignets) dans 25% des cas
POLYARTHRISES AIGUES	<ul style="list-style-type: none"> Migratrices, simulant un RAA (articulations rouges, chaudes, gonflées, douloureuses)
POLYARTHRITE SUBAIGUE	<ul style="list-style-type: none"> RAREMENT CHRONIQUE, BILATERALE ET SYMETRIQUE, SIMULANT UNE PR, MAIS : <ul style="list-style-type: none"> PAS DE DESTRUCTION ARTICULAIRE OU D'EROSION OSSEUSE PAS DE SYNOVITE IMPORTANTE ARTHRITE HYPERALGIQUE EPANCHEMENT ARTICULAIRE FREQUENT
AUTRES MANIFESTATIONS	<ul style="list-style-type: none"> Ténosynovite des fléchisseurs des doigts (avec ou sans syndrome du canal carpien) : fréquente Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale ou de la tête humérale, parfois observée en l'absence de corticothérapie, mais plus fréquente quand il existe un syndrome des antiphospholipides Rupture tendineuse, favorisée par la corticothérapie (tendon rotulien ; +/- quadricipital, achilléen) Arthrite septique (1^{ère} cause de mortalité) Arthromyalgies fonctionnelles ou organiques (myosite)

3	NEPHROLOGIQUE
EPIDEMIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Généralement absente dans le lupus médicamenteux • Survenant dans les 1^{ères} années d'évolution • Récidive exceptionnellé après transplantation • IMPORTANCE PRONOSTIQUE MAJEURE (2^{nde} cause de mortalité) • Dans les formes sévères, évolution vers une insuffisance rénale avec HTA : 10 à 30%
CARACTERISTIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Type de lésions : <ul style="list-style-type: none"> – Principalement GLOMERULAIRES – Tubulo-interstitielles – Vasculaires • Anomalies biologiques urinaires (protéinurie, hématurie, leucocyturie), parfois véritable syndrome néphrotique
PONCTION-BIOPSIE RENALE	<ul style="list-style-type: none"> • Classification : <ul style="list-style-type: none"> – 6 STADES – Par ORDRE DE GRAVITE CROISSANTE • But : <ul style="list-style-type: none"> – Valeur PRONOSTIQUE : <ul style="list-style-type: none"> × CHAQUE CLASSE DE GN LUPIQUE A UN PRONOSTIC DONNE × REGRESSION POSSIBLE UNIQUEMENT DES FORMES ACTIVES – ORIENTATION THERAPEUTIQUE : <ul style="list-style-type: none"> × Le traitement est guidé par le stade de classification • INDICATIONS : systématique si : <ul style="list-style-type: none"> – ANOMALIE BIOLOGIQUE URINAIRE (Pu/24 h > 0,5 g/L, hématurie) – Insuffisance rénale (30%)

CLASSE	Fréquence	HISTOLOGIE		SOUS-TYPE/ACTIVITE	CORRELATIONS CLINIQUES BIOLOGIQUES	TRAITEMENT/ PRONOSTIC
I	-	Glomérule NORMAL (anomalie = 0) Glomérulonéphrite mésangiale minime	0	I-A = normal par toutes les techniques I-B = dépôts immuns Ig ou C' en IF	-Asymptomatique -Ou anomalies minimes du sédiment urinaire (faible protéinurie ou hématurie)	-Abstention -Pronostic excellent
II	10 à 20%	Glomérulonéphrite MÉSANGIALE isolée Dépôts immuns mésangiaux dans tous les glomérules	mes	II-A = expansion matricielle mésangiale II-B = Hypercellularité	Anomalies du sédiment urinaire (50%)	-Abstention -Pronostic excellent
III	10 à 20%	Glomérulonéphrite PROLIFÉRATIVE (prolifération endo-capillaire) SEGMENTAIRE (une partie du flocculus) Focale (< 50% des glomérules)	procès	III-A = lésions nécrosantes actives III-B = lésions sclérosantes actives III-C = lésions sclérosantes	-Anomalies du sédiment urinaire, protéinurie > 1g/j - Syndrome néphrotique impur (30%) et insuffisance rénale modérée, HTA -SNA	- TRAITEMENT CT + IS si lésions actives en fonction du degré de l'atteinte -Pronostic correct -20% passent en classe IV
IV	50%	Glomérulonéphrite PROLIFÉRATIVE (prolifération endo-capillaire +/- extra-capillaire après vascularite nécrosante) DIFFUSE (> 50% des glomérules sont atteints en MO) Dépôts sous-endothéliaux extensifs	disent	IV-A = sans lésion segmentaire IV-B = avec lésions nécrosantes actives IV-C = avec lésions sclérosantes actives IC-D = avec lésions purement sclérosantes globales	- Syndrome néphrotique impur (60%) et insuffisance rénale -GNRP de type II -SNA	- LA PLUS FREQUENTE, LA PLUS SEVERE - TRAITEMENT SYSTEMATIQUE CT + IS - 75% DE SURVIE RENALE A 5 ANS
V	10 à 20%	Glomérulonéphrite EXTRA-MEMBRANEUSE Dépôts membranux sans prolifération cellulaire	extra	V-A = pure V-B = associée à des lésions de classes II/III/IV	-Syndrome néphrotique (50%) -Insuffisance rénale rare	-Pronostic assez bon -Traitement non systématique
VI	10%	Glomérulonéphrite SCLEROSANTE AVANCEE Plus de 90% des glomérules sont le siège d'une sclérose globale	S		- Insuffisance rénale chronique sévère, constante	-Traitement spécifique inutile à ce stade -PEC de IRC

Moyen mnémotechnique : « O mes procès disent extra S »

4		NEUROPSYCHIATRIQUE
<ul style="list-style-type: none"> • Survient dans 40% des cas (15 à 75%) et peut être révélatrice de la maladie • Spécifique de la maladie ou secondaire à des complications : <ul style="list-style-type: none"> – Thrombotiques – Hémorragiques – Iatrogènes (corticoïdes) 		
NEUROLOGIQUES « NEURO-LUPUS »		<ul style="list-style-type: none"> • CEPHALEES et migraines (le plus fréquemment) • CRISES COMITIALES : <ul style="list-style-type: none"> – Surtout généralisées, plus rarement localisées – Pouvant précéder de plusieurs années les autres manifestations et posant alors le problème d'un lupus induit par les anti-comitiaux • Syndromes focaux (mono-, hém- voire paraplégie) : <ul style="list-style-type: none"> – Secondaires à des infarctus ou des hémorragies cérébraux – ELIMINER UNE THROMBOPHLEBITE SECONDAIRE A UN SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES • Syndrome méningé : <ul style="list-style-type: none"> – Le plus souvent méningite lymphocytaire aseptique – TOUJOURS ELIMINER UNE MENINGITE INFECTIEUSE
PSYCHIATRIQUES		<ul style="list-style-type: none"> • SIGNES POLYMORPHES : <ul style="list-style-type: none"> – Aiguës (confusion, délire) – Chroniques (dépression, psychose, démence) • Posent des problèmes étiologiques : <ul style="list-style-type: none"> – Neuro-lupus ? – Secondaire au traitement (corticothérapie) ? – Réactionnel à la maladie lupique ?
AUTRES		<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte neurologique périphérique • Vascularite cérébrale • Mouvements anormaux (chorée, hémiballisme) • Troubles de la conscience • Syndromes encéphaliques : torpeur, comitialité, déficits centraux marquant la gravité de l'atteinte

5		CARDIOVASCULAIRE
CARDIAQUE	PERICARDITE	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestation cardiologique LA PLUS FREQUENTE (30%) • SEROFIBRINEUSE ou séro-hématique • Volontiers récurrente • Se complique exceptionnellement de tamponnade
	ENDOCARDITE VERRUQUEUSE DE LIBMAN-SACKS	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte corrélée avec ancienneté du lupus et présence d'Ac anticardiolipines IgG • Végétations de petite taille à la base des valves du cœur gauche • Souvent muette cliniquement, diagnostic échographique • RISQUE DE GREFFE OSLERIEUNE
	MYOCARDITE	<ul style="list-style-type: none"> • Rare • Multifactorielle : artérite coronarienne, inflammation myocardique mais aussi rôle de l'HTA et de la rétention hydrosodée • Peut entraîner des troubles du rythme ou de la conduction, voire une insuffisance cardiaque globale
	CORONAROPATHIE	<ul style="list-style-type: none"> • INSUFFISANCE CORONARIENNE : surtout secondaire à l'hypertension artérielle et à l'athérome, eux-mêmes favorisés par la corticothérapie
VASCULAIRE	SYNDROME DE RAYNAUD	<ul style="list-style-type: none"> • 20% des cas • Pouvant précéder les autres manifestations de plusieurs années
	HYPERTENSION ARTERIELLE	<ul style="list-style-type: none"> • Le plus souvent SECONDAIRE A UNE ATTEINTE RENALE OU A LA CORTICOTHERAPIE PROLONGEE • Parfois spécifique
	ARTERITE LUPIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Peut toucher tous les territoires, mais artères distales plus que gros troncs • Parfois mésentérique (perforation, pancréatite)
	THROMBOTIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • THROMBOSES VEINEUSES ET ARTERIELLES : <ul style="list-style-type: none"> – Principalement dues à la présence d'AC ANTICOAGULANTS CIRCULANTS

6 PNEUMOLOGIQUE	
PLEURESIE SEROFIBRINEUSE	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestation pleuro-pulmonaire la plus fréquente (30%) • Souvent associée à la péricardite lupique • Volontiers récidivante
ATTEINTE PARENCHYMEUSE	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie lupique : asymptomatique ou avec toux, dyspnée • Et la fibrose interstitielle diffuse sont plus rares
HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Exceptionnelle (< 1% des cas) • Doit faire rechercher des PHENOMENES THROMBO-EMBOLIQUES SECONDAIRES A DES AC ANTICOAGULANTS CIRCULANTS

7 HEMATOLOGIQUE	
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • ADENOPATHIES surtout CERVICALES (20-60%) : surtout chez l'enfant. A l'histologie : hyperplasie folliculaire bénigne • Splénomégalie modérée, rare (10-20%)
NUMERATION FORMULE SANGUINE	<ul style="list-style-type: none"> • ANEMIE : signe le plus constant : <ul style="list-style-type: none"> - Soit INFLAMMATOIRE (le plus souvent) - Soit HEMOLYSE AUTO-IMMUNE : Coombs +, IgG ou IgG + complément - Soit insuffisance rénale chronique, érythroblastopénie, micro-angiopathie thrombotique • Leucopénie fréquente, modérée : <ul style="list-style-type: none"> - Lymphopénie surtout T - Neutropénie isolée plus rare • Thrombopénie périphérique : <ul style="list-style-type: none"> - Corticodépendante - Liée à la présence d'ANTICORPS ANTI-PLAQUETTES - SYNDROME D'EVANS : AHAI + PTAI
HEMOSTASE	<ul style="list-style-type: none"> • ANTICOAGULANT CIRCULANT : le plus souvent ANTIPROTHROMBINASE <ul style="list-style-type: none"> - ALLONGEMENT DU TCA NON CORRIGE PAR L'ADJONCTION DE PLASMA TEMOIN - Fréquence accrue de THROMBOSES ARTERIELLES ET/OU VEINEUSES

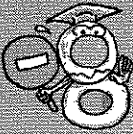
ITEM 117

E EXAMENS BIOLOGIQUES

1 EXAMENS BIOLOGIQUES SPECIFIQUES	
HEMATOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopénie : <ul style="list-style-type: none"> - Avec lymphopénie (Ac antilymphocytes) - Avec ou sans neutropénie • Thrombopénie : <ul style="list-style-type: none"> - Périphérique - Auto-immune (intérêt du test de Coombs plaquettaire ou test de Dixon) • Anémie : <ul style="list-style-type: none"> - Surtout inflammatoire - Parfois hémolytique auto-immune (intérêt du test de Coombs direct et indirect) - Plus rarement secondaire à l'insuffisance rénale chronique
HEMOSTASE	<ul style="list-style-type: none"> • TCA ELEVE NON CORRIGE PAR L'ADJONCTION DE PLASMA TEMOIN EN CAS D'AC ANTICOAGULANTS DE TYPE LUPIQUE

SYNDROME INFLAMMATOIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Vitesse de sédimentation : <ul style="list-style-type: none"> - Elevée au cours des poussées - Liée à une hypergammaglobulinémie polyclonale faite surtout d'IgG • CRP : <ul style="list-style-type: none"> - PEU ELEVEE AU COURS DES POUSSEES - UNE FORTE ELEVATION DOIT FAIRE RECHERCHER UNE COMPLICATION INFECTIEUSE (classique dissociation VS-CRP dans les poussées lupiques avec VS élevée et CRP normale/basse) - Une CRP élevée au cours du lupus évoque : <ul style="list-style-type: none"> x Infection x Atteinte séreuse lupique x Polyarthrite lupique • Augmentation polyclonale des immunoglobulines • Hyper $\alpha 2$-globulinémie • Hyperfibrinémie • Cytopénie périphérique (anémie hémolytique, lymphopénie, neutropénie, thrombopénie) très évocatrice. Il existe des formes sévères (cytopénie profonde parfois combinée : syndrome d'Evans = anémie hémolytique + thrombopénie) 		
COMPLEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • HYPOCOMPLEMENTEMIE liée à : <ul style="list-style-type: none"> - Soit l'ACTIVITE DE LA MALADIE (baisse des fractions C3 et C4, CH50) - Soit un DEFICIT CONGENITAL en C4 ou en C2 (predisposition au lupus) 		
AUTO-ANTICORPS NUCLEAIRES FAN	FAN INSOLUBLES	α anti-DNA natif	MEILLEUR MARQUEUR BIOLOGIQUE DU LUPUS , au test de Farr ASSOCIATION HYPOCOMPLEMENTEMIE + AC ANTI-DNA NATIFS POSITIFS = SP 100%
		α anti-histone	Evocateur du lupus induit par les médicaments (β -bloquant, isoniazide, anticonvulsivants)
		α anti-substance P ribosome	Précoce et évocateur de neuro-lupus
	Anticorps anti-antigène nucléaire SOLUBLE = α ENA	α anti-Sm	Très spécifique mais peu sensible (20% des cas)
		α anti-SSA (Ro)	Peu sensible (30% des cas) Plus spécifique du SGS + dans lupus néonatal
		α anti-SSB (La)	Peu sensible (5% des cas) Plus spécifique du SGS
		Anticorps anti-RNP (ribonucléoprotéine)	Peu sensible (30% des cas) Plus spécifique des connectivites mixtes (Sd de Sharp)
ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES (40%)	Anticardiolipines		Sérologie syphilitique dissociée faussement positive avec VDRL + (utilise l'Ag cardiolipidique) et TPHA -
	Anti- \square 2 GPI (GlycoProtéine 1)		SAPL (cf. plus loin)
	Anticoagulant circulant de type lupique antiprothrombinase		Anticorps dirigé contre le complexe activant la thrombine et empêchant l'action pro-coagulante des lipides membranaires TCA ALLONGE NON CORRIGE PAR LE PLASMA TEMOIN = présence d'un anticoagulant circulant lupique (antiprothrombinase ou anti-VIII)
FACTEUR RHUMATOIDE	Latex et Waaler-Rose		Peu sensible (30 à 40% des lupus), peu spécifique

2 AUTRES EXAMENS	
SYSTEMATIQUES	
ECG	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles du RYTHME ou de la CONDUCTION • Devant faire évoquer une atteinte myocardique et devant faire réaliser une échographie cardiaque en fonction de la symptomatologie
BILAN RENAL	<ul style="list-style-type: none"> • ECBU : recherchera une infection urinaire associée • Urée, créatinémie, protéinurie des 24 h (si présence de signes biologiques d'atteinte rénale)
BILAN HEPATIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • ASAT, ALAT, \squareGT, PAL (recherche d'hépatite auto-immune)
RADIOGRAPHIE PULMONAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Epanchements pleuraux • Infiltrats bilatéraux non systématisés • Atélectasies en bande • Pneumopathie infectieuse
BILAN THYROIDIEN	<ul style="list-style-type: none"> • TSH

FONCTION DU CONTEXTE	
BILAN PULMONAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • TDM thoracique : <ul style="list-style-type: none"> – En coupes fines – Précise des anomalies dépistées à la radiographie pulmonaire • EFR : <ul style="list-style-type: none"> – En cas de dyspnée – Diminution de la DLCO en cas de syndrome interstitiel
BILAN OSSEUX	<ul style="list-style-type: none"> • Radiographies osseuses : <ul style="list-style-type: none"> – En cas d'atteinte ostéo-articulaire – Montreront l'absence de destruction ostéo-articulaire et les signes d'ostéonécroses aseptiques • IRM : <ul style="list-style-type: none"> – Permet un diagnostic plus précoce – Mais ne doit être pratiquée qu'en cas de signes d'appel
BILAN CEREBRAL	<ul style="list-style-type: none"> • IRM cérébrale : <ul style="list-style-type: none"> – Pratiquée en cas d'atteinte neuropsychiatrique – Recherche des hyper-sinaux T2 de la substance blanche dans le cadre d'Ac anticoagulant circulant • EMG : <ul style="list-style-type: none"> – Neuropathies périphériques – Atteintes myogènes
BILAN OPHTALMOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Examen ophtalmologique COMPLET, BILATERAL ET COMPARATIF
BIOPSIE CUTANEE  Pour aller plus loin	<ul style="list-style-type: none"> • Histo standard : <ul style="list-style-type: none"> – Lésions épidermiques et dermiques – Atrophie du corps muqueux – Infiltrat lymphocytaire périvasculaire • Immunofluorescence directe : <ul style="list-style-type: none"> – Lupus Band test – Sur peau saine non exposée + peau pathologique : fluorescence de la jonction dermo-épidermique (dépôts IgG + compléments), inconstante mais très évocatrice

F FORMES CLINIQUES**GROSSESSE**

- **2 RISQUES PRINCIPAUX :**
 - **MATERNEL :**
 - × **POUSSEE LUPIQUE GRAVE** en début et en fin de grossesse ou dans le *post-partum* chez la mère
 - × **TOXEMIE GRAVIDIQUE** (éclampsie) **favorisée par la présence d'anticorps antiphospholipides** (rôle favorisant des œstrogènes)
 - **FŒTAL :**
 - × **AVORTEMENT SPONTANE** secondaire :
 - Au mauvais contrôle du lupus
 - Et/ou à l'existence d'un syndrome des antiphospholipides
 - × **LUPUS NEONATAL (Ac anti-SSA)**
 - × **Prématurité**
 - × **Souffrance fœtale**
 - × **Mortalité périnatale :** BAV congénital par myocardite fœtale (présence d'Ac anti-SSA ou anti-SSB chez la mère)
 - × **Hypotrophie fœtale** liée à des phénomènes vasculaires et parfois une corticothérapie excessive
- **CONDUITE A TENIR SI DESIR DE GROSSESSE :**
 - **La grossesse NE DOIT PAS ETRE CONTRE-INDIQUEE**
 - Mais elle ne peut être proposée qu'**APRES 6 MOIS DE QUIESCENCE DU LUPUS, AVEC UN BILAN RENAL NORMAL**
 - Elle nécessite une **surveillance stricte et régulière**
- **TRAITEMENTS DE FOND :**
 - **CORTICOTHERAPIE :** elle nécessite une surveillance renforcée :
 - × Maternelle (ex. : diabète gestationnel)
 - × Fœtale (ex. : infection néonatale)
 - **ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE :**
 - × Non contre-indiqués
 - × L'hydroxychloroquine (Plaquénil®) est préféré à la chloroquine (Nivaquine®)
 - **IMMUNOSUPPRESSEURS :**
 - × Contre-indiqués

Seul l'azathioprine peut être utilisé en cas d'absolue nécessité
 - **EN CAS DE PRESENCE D'AC DE TYPE ANTIPHOSPHOLIPIDES :**
 - × **HEPARINE NON FRACTIONNEE**
 - × **ASPIRINE A DOSE ANTI-AGREGANTE**
 - × **PAS D'AVK PENDANT LE 1^{er} TRIMESTRE ET LA FIN DE LA GROSSESSE**
- **SURVEILLANCE :**
 - **Surveillance clinique et biologique mensuelle** pendant la grossesse :
 - × Maternelle (clinique et biologique)
 - × **Fœtale** chez les patientes avec anticorps anti-Ro/SSA par une échocardiographie
- **ACCOUCHEMENT :**
 - **Le risque de LED néonatal est directement lié à la présence d'Ac anti-Ro/SSA chez la mère**
 - **Le LED néonatal :**
 - × En l'absence d'anti-Ro/SSA, se manifeste essentiellement par une atteinte cutanée qui sera spontanément régressive lors de l'élimination des Ac maternels
 - × Par contre, la **PRESENCE D'AC ANTI-Ro/SSA** expose à la survenue d'atteintes cardiaques avec surtout des **BLOCS AURICULO-VENTRICULAIRES QUI NE SONT PAS REGRESSIFS ET NECESSITENT LA POSE D'UN STIMULATEUR CARDIAQUE**

	<ul style="list-style-type: none"> • ALLAITEMENT : <ul style="list-style-type: none"> - Il est généralement autorisé sauf en cas de traitement par : <ul style="list-style-type: none"> × Immunosuppresseurs × AINS - Les antipaludéens de synthèse : <ul style="list-style-type: none"> × Ne constituent pas une contre-indication formelle <p>Mais ils peuvent entraîner des anomalies rétinienues chez l'enfant</p>
LUPUS INDUIT	<ul style="list-style-type: none"> • Principaux médicaments incriminés : <ul style="list-style-type: none"> - Antihypertenseurs : acébutolol (Sectral®) et plus généralement les bêtabloquants, hydralazine (Apressoline®) - Anticonvulsivants : phénytoïne (Di-Hydan®, Solantyl®), éthosuximide (Zarontin®), carbamazépine (Tégrétoï®) - Antibiotiques : isoniazide (Rimifon®), minocycline (Mynocine®) - Anti-arythmiques : procainamide (Pronestyl®), quinidine (Quinine®) - Divers : chlorpromazine (Largactil®), D-pénicillamine (Trolovoï®), IFN (Introna®, Laroféron®, Roféron®), IFN (Imukin®), propylthio-uracile (Basdène®), sulfasalazine (Salazopyrine®) • Symptomatologie : <ul style="list-style-type: none"> - Début à un âge plus tardif, prédominance féminine moins marquée - Facteurs génétiques : HLA DR4, phénotype acétyleur lent - Signes généraux variables, manifestations rhumatologiques, pleuro-pulmonaires et/ou péricardiques - ATTEINTE RENALE ET NEUROLOGIQUE EXCEPTIONNELLE : PRONOSTIC FAVORABLE - Disparition des signes en quelques jours à QUELQUES SEMAINES A L'ARRET DU MEDICAMENT • Biologie : <ul style="list-style-type: none"> - TAUX ELEVE DE FAN (aspect homogène) - Absence habituelle d'Ac anti-ADN natif, d'anticorps anti-ECT (antigènes nucléaires solubles) et d'hypocomplémentémie - AC ANTI-HISTONE fréquents, caractéristiques de l'origine médicamenteuse
FORMES ASSOCIEES	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit en complément, en IgA • Syndrome de Sharp : <ul style="list-style-type: none"> - Connectivite mixte : lupus + sclérodermie - Signes cliniques : arthrite, syndrome de Raynaud, myalgies, doigts boudinés, atteintes viscérales notamment œsophagiennes associées à l'anticorps anti-DNA • Gougerot-Sjögren • Thyroïdite d'Hashimoto • Maladie de Basedow • Myasthénie...
SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL)	Cf. ci-après

G EVOLUTION - PRONOSTIC

EVOLUTION	<ul style="list-style-type: none"> • Mode d'évolution : <ul style="list-style-type: none"> - Par POUSSEES SUCCESSIVES ENTRECOUPEES DE REMISSIONS - 2 phases : <ul style="list-style-type: none"> × 5 premières années : fréquence des MANIFESTATIONS VISCERALES GRAVES × Après les 5 premières années : <ul style="list-style-type: none"> → DIMINUTION CLASSIQUE DE L'ACTIVITE de la maladie au fil des ans avec parallèlement apparition des complications iatrogènes et cardiovasculaires → Stade terminal : au stade de l'insuffisance rénale chronique nécessitant une dialyse, le lupus est généralement devenu calme. Après transplantation rénale, les poussées sont rares • GRAVITE VARIABLE : <ul style="list-style-type: none"> - SELON LES INDIVIDUS en allant de formes paucisymptomatiques cutané-articulaires aux atteintes multi-viscérales parfois mortelles - CHEZ UN INDIVIDU DONNE puisque la maladie pourra alterner des poussées évolutives et des moments d'accalmie • Facteurs pouvant influencer le cours de la maladie : <ul style="list-style-type: none"> - Hormonaux : maximum d'activité en période d'activité génitale, risque de poussée pendant la grossesse, amélioration fréquente lors de la ménopause - Médicaments, infections, exposition solaire • Mortalité : <ul style="list-style-type: none"> - Elle a diminué ces dernières années - La survie à 10 ans dépasse aujourd'hui les 90% : <ul style="list-style-type: none"> × Les principales causes de décès à moyen terme sont les complications de la maladie, (atteintes rénales, neurologiques et cardiovasculaires surtout), les infections et les complications iatrogéniques × Les décès tardifs sont exceptionnellement dus à la maladie mais sont iatrogéniques (avec importance des effets métaboliques et cardiovasculaires des corticoïdes)
FACTEURS DE GRAVITE	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte RENALE sévère (néphropathie proliférative, diffuse de type IV OMS) • Atteinte cardiaque • Atteinte neurologique centrale • Vascularité systémique • SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES • Cytopénie sévère (thrombopénie, leucopénie, anémie hémolytique) • Utilisation prolongée et/ou répétée de fortes doses de CORTICOIDES et d'IMMUNOSUPPRESSEURS
COMPLICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Liées à l'ATTEINTE VISCERALE (conditionnant le pronostic) : <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance RENALE chronique - CEREBRO-VASCULAIRES - CARDIOPULMONAIRES • Liées au TRAITEMENT : <ul style="list-style-type: none"> - Complications de la CORTICOTHERAPIE au long cours - Complications des IMMUNOSUPPRESSEURS : infections... • GROSSESSE A RISQUE : <ul style="list-style-type: none"> - MATERNEL : <ul style="list-style-type: none"> × POUSSEE LUPIQUE GRAVE en début et en fin de grossesse ou dans le <i>post-partum</i> chez la mère × TOXEMIE GRAVIDIQUE (éclampsie) favorisée par la présence d'anticorps antiphospholipides (rôle favorisant des œstrogènes)

COMPLICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> - FŒTAL : <ul style="list-style-type: none"> x AVORTEMENT SPONTANÉ secondaire : <ul style="list-style-type: none"> → Au mauvais contrôle du lupus → Et/ou à l'existence d'un syndrome des antiphospholipides x LUPUS NEONATAL (Ac anti-SSA) x Prématurité x Souffrance fœtale x Mortalité périnatale : BAV congénital par myocardite fœtale (présence d'Ac anti-SSA ou anti-SSB chez la mère) x Hypotrophie fœtale liée à des phénomènes vasculaires et parfois une corticothérapie excessive
EXAMENS A VALEUR PRONOSTIQUE PEJORATIVE	<ul style="list-style-type: none"> • BANDELETTE URINAIRE : <ul style="list-style-type: none"> - PROTEINURIE : GLOMERULOPATHIE - HEMATURIE : LESIONS NECROSANTES ACTIVES • HYPOCOMPLEMENTEMIE C3 : signe l'aspect évolutif, poussée

ITEM 117

H TRAITEMENT

1 TRAITEMENT PREVENTIF	
MESURES GENERALES	<ul style="list-style-type: none"> • Evitement des FACTEURS DECLENCHANTS : <ul style="list-style-type: none"> - Exposition solaire - Contraception œstrogénique • Prévention de l'ATHEROME en éliminant les facteurs de risque associés (cholestérol, tabac, HTA, diabète...) • Prévention des complications de la corticothérapie en particulier l'ostéoporose cortisonique • Mesures en cas d'utilisation du cyclophosphamide (Endoxan®) : <ul style="list-style-type: none"> - Risque néoplasique secondaire en cas de forte dose cumulée (> 40 g total) - Risque de toxicité uro-épithéliale justifiant l'injection d'un protecteur (Uromitexan®) - Risque de stérilité chez la jeune fille : <ul style="list-style-type: none"> x Blocage hormonal de l'ovulation x Cryoconservation des ovules
CONTRACEPTION	<ul style="list-style-type: none"> • CONTRE-INDIQUES : <ul style="list-style-type: none"> - STERILET : <ul style="list-style-type: none"> x Risque infectieux x Efficacité diminuée par la corticothérapie et les AINS - ŒSTROPROGESTATIFS (certains utilisent cependant des œstroprogestatifs faiblement dosés dans des lupus inactifs ou stables en l'absence d'Ac antiphospholipides) - Progestatifs norstéroïdes normodosés : risques vasculaires - +/- Progestatifs microdosés : hyperœstrogénie relative • INDICATIONS : <ul style="list-style-type: none"> - Procédés MECANIQUES (stérilet contre-indiqué car risque infectieux) - PROGESTATIFS MICRODOSES EN CONTINU : lévonorgestrel Microval® - PROGESTATIFS DE SYNTHÈSE : chlormadinone Lutéran 5® • En cas de MEDICAMENTS TERATOGENES (CYC, MTX, thalidomide) : <ul style="list-style-type: none"> - CONTRACEPTION INDISPENSABLE

2	TRAITEMENT CURATIF
OBJECTIFS	<ul style="list-style-type: none"> • A court terme : <ul style="list-style-type: none"> - Améliorer le confort quotidien - Préserver les fonctions vitales au cours des poussées graves • A moyen terme : <ul style="list-style-type: none"> - Prévenir les poussées - S'opposer à l'évolution possible des atteintes graves - Prévenir l'atteinte vasculaire et thrombotique - Préserver la qualité de vie et l'insertion socioprofessionnelle • A long terme : <ul style="list-style-type: none"> - Soutien psychologique - Limiter les séquelles de la maladie - Limiter les effets délétères des traitements - Eviter l'exposition solaire - « Endormir » voire guérir la maladie

MODALITES THERAPEUTIQUES	LUPUS QUIESCENT	Surveillance simple
	FORME MINEURE	<ul style="list-style-type: none"> • Antimalariques de synthèse (antipaludéen de synthèse) : <ul style="list-style-type: none"> - PLAQUENIL® : 400 mg/j - Efficacité jugée au bout de 3 mois
	CUTANEO-ARTICULAIRE OU BENIGNE	<ul style="list-style-type: none"> • Signes articulaires persistants : prednisone à 10 mg/j, infiltrations de corticoïdes voire synoviorthèses • Signes cutanés persistants : corticoïdes locaux, dapsons, thalidomide, rétinoïdes...
	FORME VISCERALE De gravité moyenne Lupus évolutif sans menace viscérale majeure	<ul style="list-style-type: none"> • CORTICOTHERAPIE A DOSES MOYENNES : <ul style="list-style-type: none"> - Mode de traitement : <ul style="list-style-type: none"> × 0,5-1,5 mg/kg/j × Traitement d'attaque : 6 semaines à 3 mois × Puis diminution progressive de 10% tous les 8-15 jours × Sevrage toujours précédé de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien - Mesures associées à la corticothérapie : <ul style="list-style-type: none"> × Régime associé : pauvre en sel, en sucres d'absorption rapide, riche en protéides × Apports potassiques : Diffuk® × Pansements gastriques anti-acides × Prévention de l'ostéoporose : calcium, vitamine D × Dépistage et traitement des foyers infectieux latents • Antimalariques de synthèse (antipaludéen de synthèse) : <ul style="list-style-type: none"> - PLAQUENIL® : 400 mg/j - Associés à la corticothérapie • +/- Azathioprine (IMUREL®) : <ul style="list-style-type: none"> - Associée à la corticothérapie • EN CAS DE POUSSEE GRAVE : BOLUS IV DE METHYLPREDNISOLONE-SOLUMEDROL®, 1 g en 60 mn 3 jours de suite puis relais per os
	FORME VISCERALE AVEC RISQUE VITAL De gravité sévère IMMUNO-SUPPRESSEURS	<ul style="list-style-type: none"> • Les immunosuppresseurs sont indiqués en cas de : <ul style="list-style-type: none"> - CORTICODEPENDANCE - FORME VISCERALE GRAVE OU SEVERE AVEC RISQUE VITAL : ATTEINTE RENALE, NEUROLOGIQUE, CARDIAQUE, HEMATOLOGIQUE • CORTICOTHERAPIE A FORTES DOSES (1 à 2 mg/kg/j) associée à : <ul style="list-style-type: none"> - CYCLOPHOSPHAMIDE-ENDOXAN® en traitement d'induction - Azathioprine-Imurel® en traitement d'entretien • Acide mycophénolique Cellcept® dans les formes rénales sévères et les cas rebelles (discuté dans le traitement d'induction et d'entretien)

CAS PARTICULIERS		<ul style="list-style-type: none"> • EN CAS DE POUSSEE GRAVE : BOLUS IV DE METHYLPREDNISOLONE-SOLUMEDROL® : 1 g en 60 mn 3 jours de suite puis relais <i>per os</i>
	TRAITEMENTS ASSOCIES	<ul style="list-style-type: none"> • Mesures associées à la corticothérapie • Bactrim® (prophylaxie pneumocystose) si CD4 < 500/mL • IEC ou ARA2 précocement si protéinurie > 0.5 g/j • Statine si LDL > 1 g/L
	THROMBOPENIE PERIPHERIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Corticothérapie • En cas de corticorésistance : danazol, vinblastine, cyclophosphamide, splénectomie • Perfusions d'Ig efficaces à court terme
	SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES	<ul style="list-style-type: none"> • Correction des facteurs de risque cardiovasculaires • ANTICOAGULATION : <ul style="list-style-type: none"> - PREVENTION PRIMAIRE : ASPIRINE - PREVENTION SECONDAIRE : AVK AVEC OBJECTIFS INR <ul style="list-style-type: none"> x SAPL veineux INR 2.5-3 x SAPL artériel : INR 3-3.5 - En cas d'héparine : surveillance sur l'héparinémie ou anti-XA (car TCA déjà spontanément allongé) • GROSSESSE encadrée : <ul style="list-style-type: none"> - Aspirine jusqu'au 8^{ème} mois de grossesse - AVK TERATOGENE donc relais par héparine • Statines • Dans les cas rebelles : utiliser les immunosuppresseurs IV polyvalents
	GROSSESSE	<ul style="list-style-type: none"> • Pour débuter une grossesse dans de bonnes conditions : <ul style="list-style-type: none"> - MALADIE EQUILIBREE DEPUIS > 6 MOIS - BONNE FONCTION RENALE • PREVENTION THROMBOTIQUE INDISPENSABLE : <ul style="list-style-type: none"> - ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES - ANTICOAGULANT = HEPARINE AU 1^{er} ET 3^{ème} TRIMESTRE, AVK AU 2^{ème} • TRAITEMENT DE FOND NON FŒTOTOXIQUE (cf. tableau ci-dessous) • Grossesse encadrée : <ul style="list-style-type: none"> - Programmée - Surveillée : pluridisciplinaire (interniste et gynécologue) - De façon régulière

TRAITEMENT		TERATOGENE = CONTRACEPTION
ANTI-INFLAMMATOIRES IMMUNOMODULATEURS Atteintes cutané-articulaires	Aspirine ou AINS	-
	Corticoides	-
	APS = Plaquenil®	-
	Thalidomide® (formes cutanées pures)	+
IMMUNOSUPPRESSEURS Atteintes viscérales	CYC = Endoxan®	+
	AZA = Imurel®	-
	Mycophénolate mofétil Cellcept®	+
	Méthotrexate (formes articulaires résistantes)	+
	Anti-CD20 (évaluation en cours)	+/-


CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • La surveillance clinique : <ul style="list-style-type: none"> - Doit être régulière - Doit être multidisciplinaire en fonction des atteintes ou de la survenue d'une grossesse - Doit être complétée par d'éventuels examens biologiques • Les FACTEURS DE GRAVITE nécessitant une surveillance rapprochée sont : <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte rénale sévère : néphropathie proliférative, diffuse de type IV OMS - Atteinte cardiaque - Atteinte neurologique centrale - Vascularite systémique - Syndrome des antiphospholipides - Cytopénie sévère (thrombopénie, leucopénie, anémie hémolytique) - Utilisation prolongée et/ou répétée de fortes doses de corticoïdes et d'immunosuppresseurs
BIOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • SYNDROME INFLAMMATOIRE : <ul style="list-style-type: none"> - NFS, plaquettes - VS, CRP • RENALE : <ul style="list-style-type: none"> - Bandelette urinaire - Protéinurie sur échantillon - Urée et créatininémie • IMMUNOLOGIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - AAN, anti-DNA natif - Complément : C3, C4, CH50 • Surveillance habituelle du traitement par corticoïdes +/- immunosuppresseurs • Examen ophtalmologique régulier (annuel) avec étude de la vision des couleurs et champ visuel pour les patients sous hydroxychloroquine (Plaquenil®) après 5 ans de traitement

I SYNDROME DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES SAPL

GENERALITES	<ul style="list-style-type: none"> • Définition du SAPL : <ul style="list-style-type: none"> - CLINICO-BIOLOGIQUE - Nécessitant la PRESENCE D'UN CRITERE CLINIQUE ASSOCIE A UN CRITERE BIOLOGIQUE (cf. plus loin) • Le SAPL : <ul style="list-style-type: none"> - Peut être de 2 types selon les manifestations thrombotiques : ARTERIEL OU VEINEUX (un épisode thrombotique artériel initial tente de récidiver dans un territoire artériel, idem pour un événement veineux) - Est caractérisé par la présence d'ANTICORPS DIRIGES : <ul style="list-style-type: none"> × Soit contre des phospholipides constituant des membranes cellulaires × Soit contre des protéines plasmatiques liées à des phospholipides anioniques • Les manifestations obstétricales sont liées à : <ul style="list-style-type: none"> - Des anomalies d'implantation embryonnaire (source d'infertilité) - Une ischémie placentaire liée à des thromboses placentaires • Le SAPL CATASTROPHIQUE est une ATTEINTE DE LA MICROCIRCULATION ET une DEFAILLANCE MULTI-VISCERALE AVEC MORTALITE > 50%
-------------	--

ETIOLOGIES	<p>Primaire (50%) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome primitif des antiphospholipides (SAPL-1), sans pathologie associée <p>Secondaire (50%) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladies auto-immunes : <ul style="list-style-type: none"> – Lupus (40% des lupiques) – Syndrome de Gougerot-Sjögren, PR, Horton, sclérodémie, Behçet – Sclérose en plaques, thyroïdite, diabète de type 1 • Infections : <ul style="list-style-type: none"> – Bactérienne : BK, Lyme, rickettsiose, mycoplasme, syphilis, leptospirose – Virale : VIH, hépatites virales, CMV, EBV – Parasitaire : paludisme, toxoplasmose • Néoplasies et hémopathies (syndrome lympho et myéloprolifératif) • Médicaments (contraception orale) • Cirrhose et insuffisance hépatocellulaire • Autres : SPA, MICI, sarcoïdose, insuffisance rénale terminale, alcool
<div>CLINIQUE</div> <div>DEFINITION</div> <div>AUTRES ARGUMENTS DIAGNOSTIQUES</div>	<p>1 CRITERE CLINIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> • THROMBOSE(S) ≥ 1 : en territoire artériel, veineux ou micro-vasculaire, confirmée par Doppler ou sur l'histologie • Morbidité gravidique : <ul style="list-style-type: none"> – ≥ 1 MORT FŒTALE APRES 10 SA INEXPLIQUEE (sans anomalies morphologiques fœtales décelables à l'échographie) – OU ≥ 3 FCS CONSECUTIVES AVANT 10 SA INEXPLIQUEES (non liées à une anomalie maternelle anatomique ou hormonale ou chromosomique parentale) – OU ≥ 1 naissance prématurée après 34 SA d'un nouveau-né morphologiquement normal liée à une prééclampsie ou à une insuffisance placentaire sévère <p>+ 1 CRITERE BIOLOGIQUE : nécessité d'avoir au moins 2 tests positifs à 12 semaines d'intervalle</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACC : <ul style="list-style-type: none"> – Allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides : <ul style="list-style-type: none"> × TCA non corrigé par le mélange plasma témoin × TCA corrigé par un excès de phospholipides – Sans autres coagulopathies (héparinothérapie, α-anti-VIII) – Type = lupus anticoagulant (antiprotrombinase) • OU PRESENCE D'AUTO-ANTICORPS : <ul style="list-style-type: none"> – APL de type ACL, exprimé en IgG (UGPL) et/ou IgM (UMPL) à titre significatif par ELISA standardisé – Anti-bêta2 GPI <ul style="list-style-type: none"> • Peau : <ul style="list-style-type: none"> – <i>Livedo racemosa reticularis</i> – Nécroses distales, lésions nodulaires et maculaires • SNC et œil : <ul style="list-style-type: none"> – Ischémie oculaire (veineuse ou artérielle) – Accidents vasculaires cérébraux ischémiques (syndrome de Sneddon = AIC + livedo) – Association avec migraines • Cardiovasculaire : <ul style="list-style-type: none"> – Valvulopathie : épaississement valvulaire par végétations aseptiques, (valve mitrale > aortique) « endocardite verruqueuse de Libman-Sacks » – Hypertension artérielle labile – Cardiomyopathie, thrombus intra-VG, péricardite, tamponnade • Hémato/immunologique : <ul style="list-style-type: none"> – Cytopénies auto-immunes associées : thrombopénie (PTI associé) et/ou anémie (AHAI) – La dissociation sérologie syphilitique due à ACL : VDRL + TPHA- IF-

BILAN ETIOLOGIQUE	Devant la découverte d'un SAPL ou d'un ACC isolé : <ul style="list-style-type: none"> Examen clinique : complet quel que soit l'âge Examens complémentaires : <ul style="list-style-type: none"> Enfant : rien Adulte JEUNE : BILAN IMMUNOLOGIQUE (FAN/COMPLEMENT) + VIRAL (VIH, VHB, VHC) Sujet AGE : RECHERCHER NEOPLASIE/HEMOPATHIES
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> Correction des facteurs de risque cardiovasculaires ANTICOAGULATION : <ul style="list-style-type: none"> PREVENTION PRIMAIRE : ASPIRINE PREVENTION SECONDAIRE : AVK AVEC OBJECTIFS INR : <ul style="list-style-type: none"> SAPL veineux INR 2.5-3 SAPL artériel : INR 3-3.5 En cas d'héparine : surveillance sur l'héparinémie ou anti-XA (car TCA spontanément allongé) GROSSESSE encadrée : <ul style="list-style-type: none"> Aspirine jusqu'au 8^{ème} mois de grossesse AVK TERATOGENE donc relais par héparine Statines Dans les cas rebelles : utiliser les immunosuppresseurs IV polyvalents

SYNTHESE ET MOTS CLES	
	
<ul style="list-style-type: none"> Terrain : femme en période d'activité ovarienne. Toujours rechercher le spectre de ses manifestations cliniques (critères de l'ARA) : dermatologiques, articulaires, rénales, neurologiques, cardiaques, vasculaires, pulmonaires. SAPL et LED : association à évoquer systématiquement. Anticorps anti-Sm : loupus induit. Anticorps anti-SSa et SSb : atteinte fœtale +++. Les signes de gravité sont importants à rechercher (rein, SNC) pour introduire un traitement immunosuppresseur en plus de la corticothérapie. Traitement : tout patient lupique doit être sous APS (hydroxychloroquine) en l'absence de contre-indications. Corticothérapie +/- immunosuppresseurs. 	

Conférences de consensus - Recommandations

			ITEM 117
Année	Source	Titre	
2010	HAS	ALD n°21 : Lupus Erythémateux Systémique	
2008	HAS	Classification révisée du SAPL	
2006	HAS	Anticoagulant lupique	

Sujets tombés à l'ECN

		ITEM 117
Année	Contenu	
2006	Dossier / Lupus érythémateux systémique avec SAPL	

MALADIE DE CROHN ET RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE

Item
118
Module 8
Partie I

Chapitre 8



OBJECTIFS DE L'ECN

- Diagnostiquer une maladie de Crohn et une rectocolite hémorragique.



MOTS CLES

- Diarrhées chroniques
- Biopsies digestives multiples et étagées
- Manifestations extra-digestives
- Adénocarcinome colique

Pour mieux comprendre

- Ces affections sont récidivantes, atteignent certains segments du tube digestif avec des manifestations cliniques variées et souvent une évolution chronique peu prévisible.
- Les lésions inflammatoires sont secondaires à une activation du système immunitaire intestinal en amont duquel des facteurs environnementaux (mode de vie, germes intestinaux, virus) et génétique (predisposition) commencent à être mieux connus.
- Ainsi, la clinique, les complications et les traitements sont clairement liés à la présence de l'infiltration immunologique du tube digestif.

ITEM 118

A INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) constituent un groupe de pathologies caractérisées par une inflammation chronique, intermittente ou continue, d'une partie du tube digestif. Les mécanismes étiopathogéniques à l'origine de ces troubles ne sont pas encore entièrement connus.

Classiquement, on associe dans le groupe des MICI la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn et les MICI inclassées. Les colites microscopiques (colite lymphocytaire et colite collagène) satisfont aux critères de définition des MICI et devraient être considérées comme des MICI à part entière.

B POUR SE SITUER...

		MALADIE DE CROHN	RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE
LOCALISATION	DIGESTIVE	TOUT LE TUBE DIGESTIF	RECTO-COLON UNIQUEMENT
		SEGMENTAIRE	UNIQUE
	PERINEALE	+	-
CONTEXTE	SEXE	FEMME (+/-)	HOMME (+/-)
	TABAGISME	AUGMENTE LE RISQUE	DIMINIE LE RISQUE
CLINIQUE	LIEU	FID	FIG (+/-)
	RECTORRAGIES	+/-	+
	RECIDIVE	+	+/-
	SEVERITE	INDICE DE BEST	CLASSIFICATION DE TRUELOVE ET WITTS
COMPLICATIONS		SUB-OCCLUSION RECIDIVE FISTULES IATROGENIE	COLITE AIGUE GRAVE CHOLANGITE SCLEROSANTE CANCER DU COLON
DIAGNOSTIC ENDOSCOPIQUE	MACROSCOPIQUE	LESIONS DISCONTINUES	LESIONS CONTINUES
		AVEC INTERVALLES DE MUQUEUSE SAIN	SANS INTERVALLE DE MUQUEUSE SAIN
		ATTEINTE ILEALE	PAS D'ATTEINTE ILEALE
	MICROSCOPIQUE HISTOLOGIQUE	TRANSMURALE	NON TRANSMURALE MUQUEUSE
		ULCERATION APHTOIDE	PAS D'ULCERATION APHTOIDE
		GRANULOME EPITHELIOIDE	ABSENCE DE GRANULOME EPITHELIOIDE
EXAMENS COMPLEMENTAIRES	BIOLOGIQUE	SYNDROME DE MALABSORPTION	PAS DE SYNDROME DE MALABSORPTION
	ANTICORPS	P-ANCA VARIABLES ASCA POSITIFS	P-ANCA POSITIFS ASCA NEGATIFS
	MORPHOLOGIQUE	TDM ABDOMINO-PELVIENNE	CHOLANGIO-IRM
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL		APPENDICITE	COLITE
TRAITEMENT	TRAITEMENT PRIORITAIRE	MEDICAMENTEUX	CHIRURGICAL
	RECIDIVE APRES CHIRURGIE	OUI	NON
ESPERANCE DE VIE		REDUITE	NORMALE

C MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES GENERALITES

DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • Abréviation : MICI • Définition : <ul style="list-style-type: none"> – Pathologies INFLAMMATOIRES INTESTINALES – D'ETIOLOGIE INCONNUE – Evoluant par POUSSÉES – Entrecoupées de rémissions – ASSOCIEES A : FIEVRE, ALTERATION DE L'ETAT GENERAL ET MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES (évoluant parallèlement aux signes digestifs sauf celles notées par un * : cf. plus bas) – Associées à un RISQUE ELEVE DE CANCER COLORECTAL 		
TYPE	MALADIE DE CROHN	MC	<ul style="list-style-type: none"> • Cf. plus loin
	RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE	RCH	<ul style="list-style-type: none"> • Cf. plus loin
	COLITES INDETERMINEES		<ul style="list-style-type: none"> • 10 à 15% des MICI • Surtout représentées par les colites aiguës graves (l'examen histologique de la pièce ne permet pas de déterminer le type de MICI dans 75% des cas) • Jusqu'à 50% de ces colites sont cependant reclassées en MC dans les 5 années qui suivent : apparition de lésions sur le grêle ou de manifestations ano-périnéales • Globalement, on parle de colite indéterminée pour les MICI sans distinction claire entre une MC et une RCH

		MALADIE DE CROHN	RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE	COLITES INDETERMINEES
MANIFESTATIONS EXTRADIGESTIVES	Rhumatologique	Ostéo-arthropathie hypertrophiante	-	Spondylarthrite ankylosante* Oligo-arthrite Ostéoporose Ostéonécrose aseptique
	Hémo/Vasculaire	-	Anémie hémolytique auto-immune	Thrombose Vascularite
	Dermatologique	Lésions oro-faciales	Dermatose neutrophilique	Erythème noueux Aphthose buccale Pyoderma gangrenosum
	Hépatologique	-	Cholangite sclérosante primitive * Cholangiocarcinome	-
	Ophtalmologique	-	-	Uvéite
EXAMEN ENDOSCOPIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • L'examen endoscopique est l'EXAMEN CLE dans les MICI : <ul style="list-style-type: none"> – Diagnostic – Pronostic – Surveillance • En revanche, celui-ci est INUTILE : <ul style="list-style-type: none"> – A chaque poussée (sauf peut-être la rectoscopie pour la RCH) – Pour ajuster une corticothérapie dans la MC – Pour le dépistage d'une dysplasie ou d'un cancer s'il n'y a pas de biopsies réalisées – Si l'endoscopie ne modifie pas la conduite thérapeutique 			
	DIAGNOSTIC	<ul style="list-style-type: none"> • L'endoscopie permet de différencier la maladie de Crohn et la RCH : <ul style="list-style-type: none"> – Par l'ASPECT MACROSCOPIQUE – Par l'HISTOLOGIE : BIOPSIES SYSTEMATIQUES : <ul style="list-style-type: none"> × Multiples, étagées (et donc bien repérées) × Zones saines et lésées × Berges des ulcérations × Rectum (surtout s'il semble normal) × ILEON ET D2 		

		<ul style="list-style-type: none"> Type d'endoscopies : <ul style="list-style-type: none"> Iléo-coloscopie : permet de différencier RCH et MC et de réaliser le bilan d'extension FOGD : permet de différencier la RCH de la MC (la RCH ne touche jamais l'appareil digestif haut) Entéroscopie : non systématique, utile pour les MC non accessibles
	PRONOSTIC	<ul style="list-style-type: none"> Etablit la SEVERITE des lésions selon la profondeur des ulcérations et l'étendue des lésions Cependant, c'est principalement la clinique qui prime sur l'endoscopie
	SURVEILLANCE DU CANCER	<ul style="list-style-type: none"> DEPISTE L'ADENOCARCINOME COLIQUE Les COLOSCOPIES doivent être réalisées : <ul style="list-style-type: none"> En dehors des poussées Avec de nombreuses biopsies (> 30 !) L'utilisation de colorants et du zoom peut aider au dépistage de dysplasie sur des zones macroscopiquement saines Fréquence : <ul style="list-style-type: none"> Tous les 2-3 ans à partir de la 10^{ème} année Tous les 1-2 ans à partir de la 20^{ème} année
EPIDEMIOLOGIE		<ul style="list-style-type: none"> ADULTE JEUNE : entre 20 et 29 ans ou à l'adolescence Gradient descendant Nord-Sud (plus fréquente dans le Nord) Sex-ratio = 1 <ul style="list-style-type: none"> MC plus fréquente chez la femme RCH plus fréquente chez l'homme En France : <ul style="list-style-type: none"> Maladie de Crohn : 5.6/100.000 Rectocolite hémorragique : 3.7/100.000 Formes familiales : 5-10% Tabagisme : <ul style="list-style-type: none"> Maladie de Crohn : <ul style="list-style-type: none"> x AUGMENTE le risque x Aggrave la maladie (fistule et abcès plus fréquents) x Augmente le risque de récurrence Rectocolite hémorragique : <ul style="list-style-type: none"> x DIMINUE le risque x A noter que l'appendicectomie a aussi un effet protecteur (diminution du risque de 70% si elle est pratiquée avant 20 ans) Terrain familial, maladie polygénique : mutation de NOD 2 dans Crohn dans 40% des cas de Crohn, gène CARD 15 de susceptibilité
MODE EVOLUTIF		<ul style="list-style-type: none"> Maladie de Crohn : <ul style="list-style-type: none"> En cas de maladie de Crohn active : <ul style="list-style-type: none"> x Délai médian de rechute de 21 mois x 55% en rémission clinique, 15% avec une activité faible, 30% avec une activité forte Les manifestations des premières années de la MC influencent l'évolution de la maladie ESPERANCE DE VIE REDUITE par les traitements médicaux (augmentation de 40% des fractures secondaires à la corticothérapie), chirurgicaux Rectocolite hémorragique : <ul style="list-style-type: none"> Probabilité de survenue d'une poussée évolutive diminuant avec le temps (50% la 1^{ère} année, 10-15% après 15 ans d'évolution) Risque d'extension d'une proctite à une pancolite : 30% à 12 ans ESPERANCE DE VIE NORMALE
DIFFERENCE ENTRE MC ET RCH		<ul style="list-style-type: none"> La MC et la RCH présentent certaines caractéristiques différentes (cf. tableau ci-avant où les différences sont « caricaturées »)

D MALADIE DE CROHN

1 GENERALITES	
LOCALISATION	<ul style="list-style-type: none"> • Elle peut atteindre l'ENSEMBLE DU TUBE DIGESTIF • Localisations les plus fréquentes : <ul style="list-style-type: none"> – ILEON TERMINAL (30%) – COLO-RECTUM (20%) – ANO-PERINEALE (30%) • Peu de changement de localisation des atteintes
FORMES CLINIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Formes cliniques : <ul style="list-style-type: none"> – INFLAMMATOIRES (40%) – STENOSANTES et FIBROSANTES (40%) <ul style="list-style-type: none"> × Rétrécissements du calibre du tube digestif × Responsables de sub-occlusions puis de SYNDROME DE KONIG – PERFORANTES et FISTULISANTES (20%) <ul style="list-style-type: none"> × Abcès × Perforation × Fistules digestives avec d'autres segments digestifs ou d'autres organes • Evolution : <ul style="list-style-type: none"> – Mode évolutif : <ul style="list-style-type: none"> × 50% : absence d'évolution de forme × 50% : évolution de forme avec PASSAGE DE LA FORME INFLAMMATOIRE A LA FORME STENOSANTE OU PERFORANTE – Après 20 ans d'évolution, on retrouve 10% de forme inflammatoire, 20% de forme sténosante et 80% de forme PERFORANTE
DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	<ul style="list-style-type: none"> • APPENDICITE AIGUE • RCH • Colite infectieuse : <ul style="list-style-type: none"> – VIRALE A CMV – Tuberculose intestinale • Colite ischémique

2 SIGNES CLINIQUES		
EXTRA-DIGESTIFS	SIGNES GENERAUX	<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre d'intensité variable • ALTERATION DE L'ETAT GENERAL : asthénie, anorexie, amaigrissement • Syndrome carenciel
	SIGNES PAR ORGANES	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatologique : érythème noueux • Rhumatologique : spondylarthrite, amylose • Ophtalmologique : uvéïte • Hépatobiliaire : cholangite sclérosante primitive
DIGESTIFS	GRELE	<ul style="list-style-type: none"> • DOULEURS ABDOMINALES • DIARRHEE • SYNDROME INFECTIEUX : fièvre, inflammation biologique • SUB-OCCLUSION réalisant un SYNDROME DE KONIG : <ul style="list-style-type: none"> – Ballonnement – Douleur abdominale intense – Cède brutalement avec un bruit hydro-aérique important +/- débâcle diarrhéique
	COLON	<ul style="list-style-type: none"> • DIARRHEE CHRONIQUE glairo-sanglante, parfois fébrile

Diarrhées au cours de la maladie de Crohn :

- **Atteinte intestinale en poussée** : iléon, jéjunum, côlon
- **Séquelles de résection** intestinale
- **Malabsorption** des sels biliaires par iléite ou résection iléo-cæcale
- Colonisation **bactérienne** chronique du grêle
- **Fistules internes**
- Intolérance **médicamenteuse**

	RECTUM	<ul style="list-style-type: none"> • PLUS FREQUENT DANS LA RCH, elle est rarement isolée dans le Crohn • SYNDROME RECTAL : <ul style="list-style-type: none"> – Epreinte : sensation douloureuse de corps étranger intrarectal – Ténésme : douleur de type colique calmée par la défécation – Faux besoins, impériosités – Rectorragies en phase inflammatoire
	ANUS PERINEE	<ul style="list-style-type: none"> • Elles signent le DIAGNOSTIC DE MC devant une MICI • Elles représentent un TOURNANT EVOLUTIF DE LA MALADIE • Types de manifestations : <ul style="list-style-type: none"> – FISSURE ANALE : multiple, indolore, sans contracture – PSEUDO-MARISQUE : tuméfaction inflammatoire – Ulcère creusant – Abcès de la marge anale sur fistule – FISTULES : ano-vulvaires, recto-vaginales, recto-urinaires – Sténose anale ou rectale par cicatrisation fibreuse



3			DIAGNOSTIC
DIAGNOSTIC POSITIF	DIAGNOSTIC CLINIQUE		<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte de TOUT LE TUBE DIGESTIF : côlon + grêle • Atteinte SEGMENTAIRE • Atteinte PERINEALE • Evolution CHRONIQUE PAR POUSSEES • Terrain : FEMME JEUNE • Antécédants familiaux
	DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE	ILEO-COLOSCOPIE	<ul style="list-style-type: none"> • EXAMEN CAPITAL • BIOPSIES en zones macroscopiquement saines et pathologiques • Aspect macroscopique : <ul style="list-style-type: none"> – Atteinte ILEALE fréquente, rectum souvent sain – Peut être normale en cas de lésions isolées du grêle – LESIONS DISCONTINUES AVEC INTERVALLES DE MUQUEUSE SAINE – ULCERATIONS : <ul style="list-style-type: none"> × Aphtoïdes (également rencontrées au cours des colites médicamenteuses ou infectieuses) × En carte de géographie ou profondes, polymorphes – Fissures muqueuses, fistules, sténoses
		HISTOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN	<ul style="list-style-type: none"> • Elle peut porter sur les biopsies ou une pièce opératoire • L'histologie peut mettre en évidence : <ul style="list-style-type: none"> – Ulcérations – Abcès cryptiques – Villosités irrégulières – Infiltrat inflammatoire de la <i>lamina propria</i> avec amas lymphoïdes – GRANULOME EPITHELIOIDE : <ul style="list-style-type: none"> × Elimine une RCH × En faveur d'une MC mais non spécifique (tuberculose intestinale...)
	DIAGNOSTIC D'ELIMINATION		<ul style="list-style-type: none"> • ELIMINER UN SYNDROME DYSENTERIQUE PAR COLITE INFECTIEUSE : <ul style="list-style-type: none"> – Coproculture, recherche des toxines A et B de <i>Clostridium difficile</i> – Examen parasitologique des selles

DIAGNOSTIC DE GRAVITE

- Evaluation de la sévérité avec l'INDICE DE BEST (CDAI : Crohn Disease Activity Index) :
 - Nombre de selles, douleurs abdominales, bien-être général
 - Autres manifestations (articulaires, oculaires, périnéales, cutanées, fièvre)
 - Traitement antidiarrhéique
 - Masse abdominale, hémocrite, variations de poids
- Les données sont recueillies sur 7 jours par le malade :
 - CDAI < 150 : MC inactive
 - CDAI > 150 : MC active
 - CDAI > 450 : MC active sévère

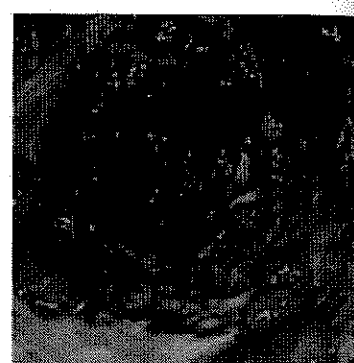
4

COMPLICATIONS


- Les facteurs prédictifs de sévérité (et donc de complications) sont :
 - Lésions ano-périnéales au stade évolutif initial
 - Corticothérapie précoce
 - Début à un âge jeune
 - Les éléments inclus dans l'indice de BEST
- Les complications de la MC sont nombreuses (FIC DIT COPIE)

FISTULES	<ul style="list-style-type: none"> • Type : entéro-entérale, entéro-vésicale, recto-vaginale, ano-vulvaire • Imagerie : opacification digestive avec produits hydrosolubles et scanner
COLECTASIE	<ul style="list-style-type: none"> • Définition : DILATATION COLIQUE • Complications : PERFORATION ou MEGACOLON TOXIQUE (urgences chirurgicales) • Imagerie : doit être éliminée par un ASP ou un scanner devant toute poussée sévère
DENUTRITION	<ul style="list-style-type: none"> • Etiologie : syndrome inflammatoire chronique, malabsorption, diarrhée exsudative • Biologie : hypo-albuminémie, déficit en vitamines • Complications : facteur de risque de complications postopératoires
INFECTIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Clinique : ABCES PROFONDS, PERFORATION, PERITONITE • Imagerie : scanner • Traitement : drainage percutané sous contrôle scanner évitant la chirurgie en urgence, ou chirurgie
THROMBOPHLEBITE	<ul style="list-style-type: none"> • Risque augmenté
CANCER	<ul style="list-style-type: none"> • ADENOCARCINOME COLIQUE : <ul style="list-style-type: none"> – Dépistage par une coloscopie totale/2 ans en cas de pancolite évoluant depuis plus de 8 ans • Adénocarcinome du grêle : rare
OCCLUSION SUB-OCCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> • Etiologie : lésions sténosantes du grêle • Clinique : sub-occlusions chroniques, occlusion aiguë (rare) • Imagerie : scanner précisant : <ul style="list-style-type: none"> – Niveau sus-lésionnel (anses dilatées) – Niveau sous-lésionnel (anses collabées) – Zone transitionnelle (anse à lumière fermée avec épaississement pariétal circonferenciel)
POUSSEES	<ul style="list-style-type: none"> • Etiologie : récidence ou inefficacité des traitements médicamenteux • Fréquence : complication la plus fréquente
IATROGENIE	<ul style="list-style-type: none"> • Médicamenteuse : corticothérapie, immunosuppresseurs • Chirurgicale
HEMORRAGIES DIGESTIVES	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquence : rares et rarement importantes
AUTRES	<ul style="list-style-type: none"> • Psychologiques : syndrome dépressif • Socio-économiques

5 EXAMENS COMPLEMENTAIRES		
DIAGNOSTIQUES	BIOLOGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> Recherche d'une MALABSORPTION : <ul style="list-style-type: none"> NFS, ionogramme sanguin pH, calcémie Hémostase VS, albuminémie, EPP Fer, folates, vitamine B12 Bilan PRE-THERAPEUTIQUE : <ul style="list-style-type: none"> Avant mise en place de traitement médicamenteux (corticoïdes, immunosuppresseurs) Préopératoire
	ILEOCOLOSCOPIE	<ul style="list-style-type: none"> EXAMEN CAPITAL BIOPSIES en zones macroscopiquement saines et pathologiques Aspect macroscopique : <ul style="list-style-type: none"> Atteinte ILEALE fréquente, rectum souvent sain Peut être normale en cas de lésions isolées du grêle LESIONS DISCONTINUES AVEC INTERVALLES DE MUQUEUSE SAINE ULCERATIONS : <ul style="list-style-type: none"> x Aphtoïdes (également rencontrées au cours des colites médicamenteuses ou infectieuses) x En carte de géographie ou profondes, polymorphes Fissures muqueuses, fistules, sténoses L'histologie peut mettre en évidence : <ul style="list-style-type: none"> Ulcérations z Abcès cryptiques Villosités irrégulières Infiltrat inflammatoire de la <i>lamina propria</i> avec amas lymphoïdes GRANULOME EPITHELIOIDE : <ul style="list-style-type: none"> x Élimine une RCH x En faveur d'une MC mais non spécifique (tuberculose intestinale...)
	EXAMEN DES SELLES (DIAGNOSTIC D'ELIMINATION)	<ul style="list-style-type: none"> ELIMINER UN SYNDROME DYSENTERIQUE PAR COLITE INFECTIEUSE : <ul style="list-style-type: none"> Coproculture Examen parasitologique des selles



MORPHOLOGIQUES	FOGD		<ul style="list-style-type: none"> La présence de lésions digestives hautes éliminent une RCH
	SCANNER		<ul style="list-style-type: none"> EXAMEN CLE Indications : <ul style="list-style-type: none"> FIEVRE OU DOULEUR LOCALISEE à la recherche d'un ABCES ou d'une PERFORATION OCCCLUSION FISTULE Complications extra-digestives Procédé : <ul style="list-style-type: none"> Ingestion de gastrographine Associée à une OPACIFICATION COLIQUE (hydrosolubles, air ou eau) Associée à une injection de PRODUIT DE CONTRASTE IV Résultats : <ul style="list-style-type: none"> Atteinte murale : épaississement pariétal, symétrique, circonférentiel, rehaussement maximal sur le versant muqueux, image en cible Atteinte extra-murale : inflammation de la graisse péri-digestive, signe du peigne (dilatation des vaisseaux droits au sein du mésentère)
		TDM ABDOMINO-PELVIENNE	

MORPHOLOGIQUES	ENTERO-SCANNER	<ul style="list-style-type: none"> Remplace le transit du grêle permettant : <ul style="list-style-type: none"> De visualiser l'ensemble du tube digestif D'explorer le reste de la cavité abdominale
	IMAGERIE PAR RESONANCE MANETIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Entéro-IRM : <ul style="list-style-type: none"> Explore le grêle Permet de différencier les lésions chroniques (traitées médicalement) des lésions inflammatoires (type sténoses traitées chirurgicalement) IRM pelvienne : <ul style="list-style-type: none"> Bilan des lésions ano-périnéales Indiquée pour les fistules anales complexes, récidivantes après la chirurgie, avant la mise sous Remicade® afin d'éliminer un foyer infectieux contre-indiquant ce traitement
	TRANSIT DU GRELE	<ul style="list-style-type: none"> Remplacé par l'entéroscanner Résultats : <ul style="list-style-type: none"> Il peut être normal notamment en cas d'atteinte purement colique Il peut retrouver : <ul style="list-style-type: none"> x Rigidité pariétale x Sténose x Fistules 
	LAVEMENT OPAQUE	<ul style="list-style-type: none"> Recherche des fistules (colo-vésicales) ou de sténoses Echec de la coloscopie
	VIDEO-CAPSULE	<ul style="list-style-type: none"> Toujours réaliser un transit avant afin de dépister une sténose contre-indiquant la vidéo-capsule Rentabilité plus faible que l'entéroscanner ou le transit du grêle

ITEM 118

E RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE

1 GENERALITES		
LOCALISATION		<ul style="list-style-type: none">• Localisation : UNIQUEMENT LE RECTO-COLON :<ul style="list-style-type: none">- Le rectum est toujours atteint : rectite- Le côlon est plus ou moins atteint en fonction de la limite muqueuse atteinte et muqueuse saine : colite gauche à pan-colite• Répartition :<ul style="list-style-type: none">- Rectite (30%)- Colite gauche (50%)- Pan-colite (20%)
DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS		<ul style="list-style-type: none">• MALADIE DE CROHN• COLITE infectieuse :<ul style="list-style-type: none">- VIRALE A CMV- Tuberculose intestinale• Colite ischémique• Diverticulite, sigmoïdite diverticulaire

2 SIGNES CLINIQUES		
EXTRA-DIGESTIFS	SIGNES GENERAUX	<ul style="list-style-type: none">• Fièvre d'intensité variable• ALTERATION DE L'ETAT GENERAL : asthénie, anorexie, amaigrissement• Syndrome carenciel rare
	SIGNES PAR ORGANES	<ul style="list-style-type: none">• Dermatologique : dermatose neutrophilique• Hématologique : anémie hémolytique• Hépatobiliaire : CHOLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVE, CHOLANGIOCARCINOME• Thyroïde• Pulmonaire : BPCO

DIGESTIFS	GRELE	<ul style="list-style-type: none"> AUCUN
	COLON	<ul style="list-style-type: none"> DIARRHÉE CHRONIQUE glairo-sanglante
	RECTUM	<ul style="list-style-type: none"> SYNDROME RECTAL : <ul style="list-style-type: none"> Epreinte : sensation douloureuse de corps étranger intrarectal Ténésme : douleur de type colique calmée par la défécation Faux besoins, impériosités RECTORRAGIES isolées GLAIRES Si microrectum postopératoire : impériosités, faux besoins, selles fréquentes
	ANUS PERINEE	<ul style="list-style-type: none"> AUCUN

3			DIAGNOSTIC
DIAGNOSTIC POSITIF	DIAGNOSTIC CLINIQUE		<ul style="list-style-type: none"> Atteinte du RECTO-COLON UNIQUEMENT PAS D'ATTEINTE PERINEALE Terrain : HOMME JEUNE
	DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE	ILEO-COLOSCOPIE	<ul style="list-style-type: none"> EXAMEN CAPITAL BIOPSIES en zones macroscopiquement saines et pathologiques Aspect macroscopique : <ul style="list-style-type: none"> Rectum toujours atteint et ILEON TOUJOURS SAIN Lésions CONTINUES SANS INTERVALLE DE MUQUEUSE SAIN Lésions superficielles monomorphes : muqueuse congestive avec perte de la muco-sécrétion, ulcérations rarement profondes, pseudo-polypes rares, aspect friable de la muqueuse
		HISTOLOGIE DE LA RCH	<ul style="list-style-type: none"> Elle peut porter sur les biopsies ou une pièce opératoire L'histologie peut mettre en évidence : <ul style="list-style-type: none"> Inflammation superficielle localisée à la muqueuse Infiltration du chorion Abcès cryptiques plus rares ABSENCE DE GRANULOME EPITHELIOIDE (mais inconstant dans la maladie de Crohn)
		DIAGNOSTIC D'ELIMINATION	<ul style="list-style-type: none"> ELIMINER UN SYNDROME DYSENTERIQUE PAR COLITE INFECTIEUSE : <ul style="list-style-type: none"> Coproculture, recherche des toxines A et B de <i>Clostridium difficile</i> Examen parasitologique des selles
	DIAGNOSTIC DE GRAVITE		<ul style="list-style-type: none"> Evaluation de la sévérité avec la CLASSIFICATION DE TRUELOVE ET WITTS : <ul style="list-style-type: none"> Nombre de selles/j Température vespérale Rythme cardiaque Hémoglobine (g/dL) VS à la 1^{ère} heure

	Poussée légère (Tous les critères)	Poussée moyenne	Poussée sévère (Tous les critères)
Température vespérale	Normale	Absence de tous les critères d'une poussée légère	> 37,8°C 2 jours sur 4
Nombre de selles/j	Moins de 4, traces de sang		6 ou plus, sanglantes
Rythme cardiaque	Normal		> 90/min
Hémoglobine (g/dL)	Normale	Absence de tous les critères d'une poussée sévère	< 10,5
VS à la 1 ^{ère} heure	< 30		> 30


4 COMPLICATIONS	
IDENTIQUES A LA MALADIE DE CROHN	<ul style="list-style-type: none"> EXCEPTÉES : <ul style="list-style-type: none"> Les complications liées à l'atteinte du grêle, de l'œsophage et aux lésions ano-périnéales Récidive des poussées COLITE AIGUE GRAVE avec évolution possible vers la colectasie, perforation, mégacôlon toxique Hémorragies rarement massives
CANCER DU COLON	<ul style="list-style-type: none"> Plus élevé au cours de la RCH (car atteinte colique plus fréquente que dans la MC) Risque accru si : <ul style="list-style-type: none"> Antécédents familiaux de cancer Association de la RCH avec une cholangite sclérosante primitive Début précoce et/ou évolution longue de la maladie Atteinte étendue
CHOLANGITE SCLÉROSANTE	<ul style="list-style-type: none"> Epidémiologie : <ul style="list-style-type: none"> 80% des malades avec une cholangite sclérosante ont une RCH 5% des RCH ont une cholangite sclérosante associée Examens complémentaires : <ul style="list-style-type: none"> A évoquer devant toute anomalie du bilan hépatique Cholangio-IRM PBH Coloscopie avec des biopsies car risque d'adénocarcinome accru Evolution : aucune ou CHOLANGIOCARCINOME

5 EXAMENS COMPLEMENTAIRES	
BIOLOGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> ANTICORPS (EN FAVEUR D'UNE RCH) : <ul style="list-style-type: none"> pANCA POSITIFS (70%) ASCA NEGATIFS Bilan PRE-THERAPEUTIQUE : <ul style="list-style-type: none"> Avant mise en place de traitement médicamenteux (corticoïdes, immunosuppresseurs) Préopératoire
DIAGNOSTIQUES	<ul style="list-style-type: none"> EXAMEN CAPITAL BIOPSIES en zones macroscopiquement saines et pathologiques Aspect macroscopique : <ul style="list-style-type: none"> Rectum toujours atteint et ILEON TOUJOURS SAIN Lésions CONTINUES SANS INTERVALLE DE MUQUEUSE SAIN Lésions superficielles monomorphes : muqueuse congestive avec perte de la muco-sécrétion, ulcérations rarement profondes, pseudo-polypes rares, aspect friable de la muqueuse L'histologie peut mettre en évidence : <ul style="list-style-type: none"> Inflammation superficielle localisée à la muqueuse Infiltration du chorion Abcès cryptiques plus rares ABSENCE DE GRANULOME EPITHELIOIDE (mais inconstant dans la maladie de Crohn)
	<ul style="list-style-type: none"> ELIMINER UN SYNDROME DYSENTERIQUE PAR COLITE INFECTIEUSE : <ul style="list-style-type: none"> Coproculture, recherche des toxines A et B de <i>Clostridium difficile</i> Examen parasitologique des selles
MORPHOLOGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> EXAMEN DES SELLES (DIAGNOSTIC D'ELIMINATION)
	<ul style="list-style-type: none"> FOGD
MORPHOLOGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> SCANNER
	<ul style="list-style-type: none"> La présence de lésions digestives hautes éliminent une RCH Indications : <ul style="list-style-type: none"> Colite aiguë grave Recherche de complication Diagnostic différentiel Bilan d'extension d'un adénocarcinome colique Résultats : <ul style="list-style-type: none"> Atteinte rarement trans-murale

<p>IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CHOLANGIO-IRM : <ul style="list-style-type: none"> - Dépister les complications biliaires : <ul style="list-style-type: none"> × Cholangite sclérosante : succession de sténoses et de dilatations des voies biliaires × Cholangiocarcinome
---	---

ITEM 118

F TRAITEMENT (HORS PROGRAMME)

 <p>Pour aller plus loin</p> <p>MESURES HYGIENO-DIETETIQUES</p>		<ul style="list-style-type: none"> • LORS DES POUSSEES : <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation si signes de gravité - Repos - Régime : <ul style="list-style-type: none"> × Mise à jeun +/- nutrition parentérale si poussées sévères × Régime sans résidu - Prophylaxie de la phlébite • MESURES GENERALES : <ul style="list-style-type: none"> - Soutien psychologique - Arrêt du tabac - Régime : <ul style="list-style-type: none"> × Régime sans résidu : si poussées × Régime sans fibres : si sténose serrée × Régime sans lait liquide : si diarrhée - Prise en charge de la dénutrition - Correction des carences et des troubles hydro-électrolytiques par apports oraux hypercaloriques - Dépistage des complications du traitement
<p>TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX</p>	<p>NON SPECIFIQUES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antalgiques • Antispasmodiques • Ralentisseur du transit : lopéramide (Imodium®) • Antibiotiques permettant la cicatrisation des lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn : métronidazole (Flagyl®) et ciprofloxacine (Ciflox®)
	<p>SPECIFIQUES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement des poussées : <ul style="list-style-type: none"> - Pentasa® - Puis corticoïdes • Traitement de fond : immunosuppresseurs <ul style="list-style-type: none"> - Imurel® - Purinéthol®
	<p>DERIVES SALICYLES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Type de traitement = dérivés du 5-ASA : <ul style="list-style-type: none"> - Sulfasalazine : Salazopyrine® (forme orale uniquement) - Mésalazine : Pentasa® (formes orales, lavement et suppositoire) - 4-ASA : Quadrasa® lavement • Indication : <ul style="list-style-type: none"> - En 1^{ère} intention - Principalement dans RCH : <ul style="list-style-type: none"> × Action anti-inflammatoire × Réduction du risque d'adénocarcinome colique
	<p>CORTICOIDES LOCAUX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Effet local par voie rectale : forme rectale, colique de RCH ou de MC • Effet local per os : libération au niveau de l'iléon et du côlon droit lors des poussées iléo-coliques de la maladie de Crohn
	<p>CORTICOIDES GENERAUX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cf. question 116
	<p>IMMUNO- SUPPRESSEURS -- IMMUNO- MODULATEURS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cf. question 116 : <ul style="list-style-type: none"> - Ciclosporine NEORAL® - Infliximab REMICADE® - Azathioprine IMUREL® - 6-Mercaptopurine PURINETHOL® - Méthotrexate METHOTREXATE®

TRAITEMENT CHIRURGICAL	<ul style="list-style-type: none"> • Les indications dépendent des circonstances : <ul style="list-style-type: none"> – Maladie : RCH, MC ou colite indéterminée – L'atteinte isolée ou non du tube digestif – L'urgence éventuelle : péritonite, colite aiguë grave – L'état général du patient et ses traitements : <ul style="list-style-type: none"> x Echec des traitements maximaux x Effets secondaires • Type de chirurgie : <ul style="list-style-type: none"> – RCH : coloproctectomie totale + anastomose iléo-anale avec réservoir iléal – MC : <ul style="list-style-type: none"> x Colectomie sub-totale + anastomose iléo-rectale x Résection iléo-cæcale x Exérèse du grêle la plus courte possible x Stricturoplastie • Résultats : <ul style="list-style-type: none"> – RCH : guérison – MC : <ul style="list-style-type: none"> x Peut suspendre le cours de la MC pendant un temps variable x A limiter au maximum compte tenu des récurrences fréquentes et du risque de grêle court
TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • L'endoscopie peut permettre une dilatation des sténoses • Efficacité à court et moyen terme
SURVEILLANCE	<ul style="list-style-type: none"> • Clinique • Biologique : <ul style="list-style-type: none"> – VS, CRP, NFS (anémie, carence martiale) – Bilan de malabsorption – Surveillance des traitements • Endoscopique : <ul style="list-style-type: none"> – En cas de résistance au traitement – Ou pour dépister un adénocarcinome colorectal • Psychologique

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Maladie de Crohn : diarrhée prolongée + douleurs abdominales inexpliquées avec : syndrome inflammatoire, anémie, signes de malabsorption, altération de l'état général, certains signes extra digestifs (érythème noueux, etc.), retard de croissance, petite taille sans contexte familial.
- Rectocolite hémorragique : diarrhée prolongée + syndrome dysentérique.
- La distinction entre une rectocolite hémorragique et une forme colique de maladie de Crohn peut être longtemps difficile, voire impossible à faire : on doit parler alors de MICI classée.

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 118

Année	Source	Titre
2008	HAS	ALD n°24- Rectocolite hémorragique
2008	HAS	ALD n°24- Maladie de Crohn

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 118

Année	Contenu
2008	Dossier 7 : Maladie de Crohn de l'adolescent : diagnostic et prise en charge

MALADIE DE HORTON & PPR

Item
119
Module 3
Partie I

Chapitre 9



OBJECTIFS DE L'ECN

- Diagnostiquer une maladie de Horton.
- Diagnostiquer une pseudo polyarthrite rhizomélisque.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.



MOTS CLES

- Céphalées/syndrome inflammatoire chroniques
- AEG chez le plus de 50 ans
- Panartérite segmentaire et focale
- Polyarthralgies proximales et axiales

Pour mieux comprendre

- Comme la plupart des maladies auto-immunes, la cause de la maladie de Horton est mal connue.
- Cependant, sa clinique et son histologie en font une maladie suffisamment bien identifiée et le traitement en est maintenant bien codifié.
- Depuis 1964, il existe encore cette dichotomie entre PPR et MH, alors que la MH n'était initialement décrite que chez les patients atteints de PPR. Cette distinction est sujette à controverse et ces 2 syndromes semblent être 2 expressions différentes d'une même maladie.

ITEM 119

A INTRODUCTION

La maladie de Horton ou artérite à cellules géantes est la vascularite des gros vaisseaux la plus fréquente, caractérisée par des céphalées, une asthénie et un syndrome inflammatoire chronique. La gravité de ces complications oculaires en fait une urgence diagnostique et thérapeutique, et le traitement de référence en est la corticothérapie *per os* (sauf complications oculaires graves).

La PPR est associée à la MH dans 30% des cas, mais aussi présente de manière isolée, ce qui pose des problèmes diagnostiques. Il s'agirait de 2 manifestations cliniques différentes d'une seule et même maladie.

B GENERALITES**MALADIE DE HORTON****3 des 5 critères suivants selon l'ACR :**

- Début de la maladie après 50 ans
- Céphalées récentes
- Sensibilité ou diminution des battements d'une artère temporale
- VS > 50 mm
- Vascularite avec granulome inflammatoire lymphocytaire et cellules géantes à la BAT

PSEUDOPOLYARTHRITE RHIZOMELIQUE**3 des 7 critères de Bird :**

- Age > 65 ans
- VS > 40 mm à la 1^{ère} heure
- Douleurs ou raideur des 2 épaules
- Gêne douloureuse à la pression de la partie supérieure des bras
- Dérouillage matinal > 1 heure
- Début de la maladie en moins de 2 semaines
- Dépression et/ou perte de poids

Examens complémentaires : VS, CRP, +/- BAT...

Traitement : corticothérapie en urgence, au long cours et mesures associées

MOTS CLES MALADIE DE HORTON

CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • FEMME > 50 ANS • CEPHALEES TEMPORALES, BILATERALES, PULSATILES, INSOMNIANTES • CLAUDICATION INTERMITTENTE DE LA MACHOIRE • ABOLITION DES POULS TEMPORAUX • ARTERE INDUREE, SAILLANTE, INFLAMMATOIRE, DOULOUREUSE • RECHERCHER : <ul style="list-style-type: none"> - DES SIGNES OPHTALMOLOGIQUES (NEUROPATHIE OPTIQUE ISCHEMIQUE ANTERIEURE AIGUE) - UNE PPR
COMPL	<ul style="list-style-type: none"> • VS ET CRP ELEVEES A REALISER EN URGENCE • BIOPSIE DE L'ARTERE TEMPORALE : PANARTERITE SEGMENTAIRE ET MULTI-FOCALE AVEC CELLULES GEANTES ET FRAGMENTATION DE LA LIMITANTE INTERNE
TTT	<ul style="list-style-type: none"> • CORTICOTHERAPIE EN URGENCE A PROLONGER AU LONG COURS

C MALADIE DE HORTON

1 GENERALITES	
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> VASCULARITE PRIMITIVE DES GROS VAISSEAUX : <ul style="list-style-type: none"> AORTE ET BRANCHES DE LA CAROTIDE EXTERNE : NOTAMMENT L'ARTERE TEMPORALE Toutes les artères de moyen calibre peuvent être touchées : vaisseaux cérébraux, artères rénales, artères mésentériques et artères coronaires... Cette ARTERITE TEMPORALE est une PANARTERITE GRANULOMATEUSE, SEGMENTAIRE ET FOCALE Associée dans 30 à 50% des cas à une PSEUDOPOLYARTHRITE RHIZOMELIQUE (concomitante ou la précédant)
EPIDEMIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> LA PLUS FREQUENTE des vascularites Incidence = 10-20/100.000
TERRAIN	<ul style="list-style-type: none"> Sujet AGE ou d'âge moyen (> 50 ans) Sex-ratio : 2 FEMMES/1 homme Race blanche HLA - DR4 Tabagisme
POUR EN SAVOIR PLUS : FACTEURS ETIO-PATHOGENIQUES	<ul style="list-style-type: none"> Facteurs d'environnement : <ul style="list-style-type: none"> Variation saisonnière liée à des facteurs infectieux bactériens (<i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>) et viraux (cytomégalovirus) Facteurs immunogénétiques : <ul style="list-style-type: none"> Il existe une association avec différents allèles HLA DR4 Une réaction immunitaire lymphocytaire T dirigée contre l'élastine de la paroi vasculaire est possible, mais son rôle pathogène n'est pas démontré Facteur vasculaire : vieillissement artériel : <ul style="list-style-type: none"> Rôle du tabagisme Rôle de l'exposition solaire
CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L'ACR	<ul style="list-style-type: none"> Le DIAGNOSTIC de maladie de Horton nécessite la présence de 3 DES 5 CRITERES SUIVANTS : <ul style="list-style-type: none"> DEBUT DE LA MALADIE APRES 50 ANS CEPHALEES RECENTES SENSIBILITE OU DIMINUTION DES BATTEMENTS D'UNE ARTERE TEMPORALE VS > 50 MM VASCULARITE AVEC INFILTRATS LYMPHOCYTAIRES ET POLYNUCLEAIRES, CELLULES GEANTES A LA BIOPSIE DE L'ARTERE TEMPORALE

DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	ALTERATION DE L'ETAT GENERAL	<ul style="list-style-type: none"> Infection systémique (endocardite...) ou profonde Cancer ou hémopathie
	CEPHALEES NOCTURNES INAUGURALES	<ul style="list-style-type: none"> Méningites ou méningo-encéphalites, abcès cérébraux, tumeurs cérébrales Infections ORL et stomatologiques : abcès dentaire, sinusite, otite Névralgie du trijumeau chez la femme âgée ou algie vasculaire de la face chez l'homme Atteinte crânienne d'une maladie de Paget avec hyperpulsatilité temporale
	BAISSE DE L'ACUITE VISUELLE	<ul style="list-style-type: none"> OACR : oblitération de l'artère centrale de la rétine OVCR : oblitération de la veine centrale de la rétine Cécité monoculaire transitoire Décollement de rétine Neuropathies aiguës

	SYNDROME DOULOUREUX DE TYPE RHIZOMELIQUE	<ul style="list-style-type: none"> La pseudopolyarthrite rhizomélisque (PPR) peut être associée ou non à une maladie de Horton et <i>vice versa</i> DEVANT TOUTE PPR, IL FAUT RECHERCHER DES SIGNES DE MALADIE DE HORTON ET REALISER UNE EVENTUELLE BIOPSIE DE L'ARTERE TEMPORALE
	ARTERITE TEMPORALE	<ul style="list-style-type: none"> Maladie de Takayashu : <ul style="list-style-type: none"> Femme plus jeune Altération de l'état général Syndrome ischémique d'un membre supérieur VS élevée Périartérite noueuse : <ul style="list-style-type: none"> Biopsie cutanée ou neuro-musculaire Angéite nécrosante avec nécrose fibrinoïde sans cellules géantes Granulomatose de Wegener : <ul style="list-style-type: none"> Syndrome pneumo-rénal Atteinte ORL Positivité des ANCA Vascularite granulomateuse retrouvée lors d'une éventuelle biopsie Amylose : <ul style="list-style-type: none"> Douleurs articulaires Infiltration hépatique ou splénique Infiltration amyloïde lors d'une éventuelle biopsie (salivaire ou rectale)



2 EXAMEN CLINIQUE			
INTERROGATOIRE	MODE DE DEBUT	ALTERATION DE L'ETAT GENERAL	<ul style="list-style-type: none"> Mode d'apparition : <ul style="list-style-type: none"> Rarement très brutal, les signes apparaissent de façon PROGRESSIVE (15 à 30 jours) Parfois baisse d'acuité visuelle BRUTALE secondaire à une NEUROPATHIE OPTIQUE ISCHEMIQUE ANTERIEURE AIGUE (NOIAA) Symptomatologie : <ul style="list-style-type: none"> ALTERATION DE L'ETAT GENERAL : ASTHENIE, ANOREXIE, AMAIGRISSEMENT FEBRICULE Céphalées Myalgies Enraidissement de la ceinture scapulaire (épaules + rachis cervical) ou de la ceinture pelvienne
	PHASE D'ETAT	CEPHALEES 60-90% ARTERITE TEMPORALE	<ul style="list-style-type: none"> TEMPORALES BILATERALES, ASYMETRIQUES (parfois unilatérales) PULSATILES, LANCINANTES PERMANENTES PAROXYSTIQUES NOCTURNES, INSOMNIANTES, HORAIRE INFLAMMATOIRE AUGMENTEES PAR LE TOUCHER : HYPERESTHESIE REGIONALE (du cuir chevelu en regard des artères saillantes avec « signe du peigne ») Parfois banales

EXAMEN PHYSIQUE		SIGNES ASSOCIES EN FONCTION DES ARTERES ATTEINTES AUTRES TYPES D'ARTERITES	<ul style="list-style-type: none"> • Artère occipitale : <ul style="list-style-type: none"> - Douleur occipitale - +/- Nécrose du scalp • Artère linguale : <ul style="list-style-type: none"> - Douleur linguale - +/- Nécrose du bout de la langue • Artère faciale : <ul style="list-style-type: none"> - Douleur - Œdème péri-orbitaire - Otagie • Artère maxillaire : <ul style="list-style-type: none"> - CLAUDICATION INTERMITTENTE DE LA MACHOIRE A LA MASTICATION • Artères coronaires : <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance chronique - Infarctus • Tronc cœliaque : <ul style="list-style-type: none"> - Infarctus mésentérique • Aorte : <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de l'arc aortique par aortite, non exceptionnel mais sous-estimé : anévrisme aortique, dissection aortique, insuffisance aortique • Artères distales avec ischémie périphérique (syndrome de Raynaud) touchant l'axillaire, l'humérale, la fémorale et la poplitée
		SIGNES GENERAUX AEG 90%	<ul style="list-style-type: none"> • PRECOCES et S'AGGRAVENT au cours de l'évolution avec : <ul style="list-style-type: none"> - ALTERATION DE L'ETAT GENERAL <ul style="list-style-type: none"> x Asthénie marquée x Anorexie persistante x Amaigrissement - SUEURS NOCTURNES - FEBRICULE, fièvre isolée au long cours
	SIGNES D'ARTERITE	SIGNES ARTICULAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestations douloureuses associées : <ul style="list-style-type: none"> - PSEUDOPOLYARTHRITE RHIZOMELIQUE : douleurs inflammatoires des ceintures scapulaire et pelvienne (50%) - Mono- ou une oligo-arthrite périphériques plus rares
		ARTERITE TEMPORALE	<ul style="list-style-type: none"> • ARTERE TEMPORALE SUPERFICIELLE : <ul style="list-style-type: none"> - SAILLANTE - INDUREE - INFLAMMATOIRE - TRES DOULOUREUSE - PEU ou NON BATTANTE : ABOLITION DU POULS - TORTUEUSE • HYPERESTHESIE DU SCALP • UN EXAMEN NORMAL N'ELIMINE PAS LE DIAGNOSTIC
		AUTRES LOCALISATIONS D'ARTERITE	<ul style="list-style-type: none"> • Artérite occipitale : <ul style="list-style-type: none"> - Palpation des artères occipitales postérieures (condyles occipitaux) - Nécrose du scalp • Artère linguale : <ul style="list-style-type: none"> - Nécrose du bout de la langue • Artère maxillaire : <ul style="list-style-type: none"> - CLAUDICATION INTERMITTENTE DE LA MACHOIRE A LA MASTICATION - Palpation des artères sous-maxillaires (milieu du maxillaire inférieur) • Artères distales avec ischémie périphérique (syndrome de Raynaud) : <ul style="list-style-type: none"> - Examen des zones : axillaire, humérale, fémorale et poplitée

	ATTEINTE OCULAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • CLINIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - Signes fonctionnels : <ul style="list-style-type: none"> × CECITE BRUTALE × Amaurose transitoire fugace, uni ou bilatérale × DIPLOPIE par atteinte des nerfs oculomoteurs × Altération du champ visuel × Douleurs orbitaires, phosphènes - Examen ophtalmologique : <ul style="list-style-type: none"> × Complet, bilatéral et comparatif × Acuité visuelle, lampe à fente, tension oculaire × FOND D'ŒIL - Examens complémentaires : <ul style="list-style-type: none"> × Angiographie à la fluorescéine en cas de doute × Champ visuel • TYPE : <ul style="list-style-type: none"> - NOIAA : NEUROPATHIE OPTIQUE ISCHEMIQUE ANTERIEURE AIGUE (75%) : <ul style="list-style-type: none"> × Baisse de vision profonde × ŒDEME PAPILLAIRE œdémateux +/- hémorragies × Evolution vers une atrophie optique - OACR : oblitération de l'artère centrale de la rétine (20%) : <ul style="list-style-type: none"> × Œdème rétinien ischémique avec artères grêles × Angiographie : retard à l'imprégnation des branches rétinienne avec aspect en arbre mort - NORB : neuropathie optique rétrobulbaire (5%) : <ul style="list-style-type: none"> × Fond d'œil normal sans œdème papillaire • CONDUITE A TENIR : <ul style="list-style-type: none"> - URGENCE, HOSPITALISATION - RISQUE ELEVE DE BILATERALISATION ET DE CECITE - CORTICOTHERAPIE INTRA VEINEUSE EN BOLUS
	ATTEINTE RESPIRATOIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Retrouvée dans 10% des cas • Toux isolée, sèche, tenace, nocturne, par artérite pulmonaire • Douleur pharyngée, enrouement et, rarement, pneumopathie ou pleurésie
	ATTEINTE NEUROLOGIQUE TROUBLES PSYCHIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte neurologique centrale ou périphérique, plus rare : <ul style="list-style-type: none"> - Accidents vasculaires cérébraux par artérite de la carotide interne - Neuropathies périphériques (multinévrite par ischémie des vasa nervorum) • Troubles psychiques : <ul style="list-style-type: none"> - Dépression, confusion, délire

3		EXAMENS COMPLEMENTAIRES
SIGNES POSITIFS	SYNDROME INFLAMMATOIRE MAJEUR	<ul style="list-style-type: none"> • CRP AUGMENTEE > 6 µg/mL : <ul style="list-style-type: none"> - Elévation précoce de la C-réactive protéine • VITESSE DE SEDIMENTATION AUGMENTEE > 50 mm à la 1^{ère} heure (souvent > 100 mm) • ANEMIE INFLAMMATOIRE : <ul style="list-style-type: none"> - Normochrome normocytaire +/- hyperleucocytose à l'hémogramme • HYPERFIBRINEMIE • Electrophorèse des protéines plasmatiques : <ul style="list-style-type: none"> - Hyper-alpha2 et hypergammaglobulinémie polyclonale • Hyperleucocytose variable (30% des cas)
	BILAN HEPATIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Une hépatite cholestatique est fréquente (60% des cas) : <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation modérée et asymptomatique des phosphatases alcalines sériques

SIGNES NEGATIFS	BILAN IMMUNOLOGIQUE NORMAL ET INUTILE POUR LE DIAGNOSTIC POSITIF	<ul style="list-style-type: none"> • ANTICORPS ANTINUCLEAIRES : <ul style="list-style-type: none"> - Les AAN et le latex Waaler-Rose sont le plus souvent négatifs - Les AC anticardiolipine, parfois élevés, seraient en fait secondaires à l'atteinte artérielle plus que directement pathogènes • Autres signes : <ul style="list-style-type: none"> - Complexes immuns circulants : positifs - Présence d'ANCA possible - Complément : normal ou augmenté - Pas d'hyperéosinophilie - Ag HBS négatif (diagnostic différentiel avec la PAN)
	ENZYMES MUSCULAIRES EMG	<ul style="list-style-type: none"> • Normaux
	RADIOGRAPHIES SQUELETTIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Normales • Anomalies banales (ostéoporose modérée et/ou lésions arthrosiques liées à l'âge)

4 BIOPSIE DE L'ARTERE TEMPORALE	
TECHNIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • CONFIRME LE DIAGNOSTIC • NE DOIT PAS RETARDER LA MISE EN PLACE DE LA CORTICOTHERAPIE • REALISEE APRES BILAN D'HEMOSTASE • SIEGE déterminé par : <ul style="list-style-type: none"> - Les SIGNES CLINIQUES : douleurs, signes inflammatoires locaux, diminution ou abolition du pouls temporal - L'ECHO-DOPPLER DE L'ARTERE TEMPORALE (halo clair péri-artériel) • TAILLE SUPERIEURE A 2 OU 3 CM (ATTEINTE SEGMENTAIRE) • SA NEGATIVITE N'ELIMINE PAS LE DIAGNOSTIC • REALISATION DE L'EXAMEN HISTOLOGIQUE, AVEC UN BLOC EPUISE EN TOTALITE, L'ATTEINTE VASCULAIRE EST SEGMENTAIRE
HISTOLOGIE	<p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PANARTERITE • SEGMENTAIRE, DIFFUSE, MULTIFOCALE • GIGANTO-CELLULAIRE • GRANULOMATEUSE, SANS NECROSE CASEEUSE • AVEC FRAGMENTATION DE LA LIMITANTE ELASTIQUE INTERNE, AU CONTACT DES CELLULES GEANTES <p>Sensibilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75% • Car atteinte segmentaire <p>Diagnostic histologique = 2 des 3 signes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Granulome inflammatoire lympho-plasmocytaire de la média • Présence de cellules géantes • Limitante élastique interne fragmentée, au contact des cellules géantes <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">   </div>

5		EVOLUTION
MODE D'EVOLUTION	CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • L'amélioration de l'état général est RAPIDE : le tableau douloureux rhizomélisque régresse en quelques jours • RECHUTES : <ul style="list-style-type: none"> - Fréquentes - Liées à une décroissance trop rapide des doses ou à une corticodépendance • Récidive : possible, des années après l'arrêt de la corticothérapie
	BIOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • CRP : <ul style="list-style-type: none"> - Normalisation rapide, en 3 à 4 semaines, avant la VS • VS : <ul style="list-style-type: none"> - Normalisation rapide, après la CRP
COMPLICATIONS	OPHTALMOLOGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • NOIAA : neuropathie optique ischémique antérieure aiguë • OACR : occlusion de l'artère centrale de la rétine • NORB : neuropathie optique rétrobulbaire
	VASCULAIRES	<p>Autres branches de la carotide externe :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nécrose du scalp • Nécrose de la langue, glossodynies • Claudication de la mâchoire, trismus • Céphalées occipitales • Odontalgies • Otalgies • Artérite faciale : douleurs, œdème de la face <p>Autres artères :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crosse de l'aorte : dissection, anévrisme, insuffisance aortique, syndrome de l'arc aortique • Claudication artérielle, infarctus du mésentère, syndrome de Raynaud • Insuffisance coronarienne, IDM, cardiomyopathies, épanchement péricardique
	AUTRES	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatiques • Neurologiques • Articulaires
	IATROGENIE	<ul style="list-style-type: none"> • Cf. complications des CORTICOIDES

6		TRAITEMENT
MESURES GENERALES		<ul style="list-style-type: none"> • URGENCE THERAPEUTIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - La corticothérapie dans la maladie de Horton est une urgence médicale et ophtalmologique - Hospitalisation pour : <ul style="list-style-type: none"> × Débuter le traitement × Compléter le bilan • REGLES HYGIENO-DIETETIQUES : <ul style="list-style-type: none"> - CORRECTION DES FACTEURS DE RISQUE D'ATHEROME : HTA, diabète, dyslipémie, tabagisme • Mesures associées : <ul style="list-style-type: none"> - Exonération du ticket modérateur et PRISE EN CHARGE A 100% au titre de l'ALD30 N°3 : « Artériopathie chronique et évolutive (y compris coronarite) avec manifestations cliniques ischémiques »

CORTICOTHERAPIE	FORMES COMMUNES	<ul style="list-style-type: none"> • TRAITEMENT D'ATTAQUE : <ul style="list-style-type: none"> - Prednisone (Cortancyl®) à forte dose : 0,7 à 1 mg/kg/j - Jusqu'à normalisation de la CRP dosée 1 fois par semaine le 1^{er} mois • TRAITEMENT D'ENTRETIEN A DOSE PROGRESSIVEMENT REDUITE : <ul style="list-style-type: none"> - Baisse de 5 mg par semaine jusqu'à 25 mg/j, de 2.5 mg tous les 15 jours jusqu'à 15 mg/j, puis de 1 mg par mois, en 1 prise matinale - Sous SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE : CRP avant chaque palier de dose : 1 fois par quinzaine pendant 2 mois, puis tous les mois - Pendant au moins 18 mois - Vérification de l'axe hypothalamo-surrénalien avant l'arrêt des corticoïdes • MESURES DIETETIQUES ASSOCIEES : <ul style="list-style-type: none"> - REGIME pauvre en glucides et en graisses, riche en protides - Régime pauvre en sel, riche en potassium et en calcium - POTASSIUM (Diffu-K®) - BIPHOSPHONATES (Actonel®, Didronel®) - CALCIUM et VITAMINE D (Orocal D3®) - PREVENTION DES INFECTIONS : <ul style="list-style-type: none"> x Vaccination antipneumococcique x Vaccination antigrippale x Education : consulter dès le moindre signe d'appel infectieux
	FORMES SEVERES	<ul style="list-style-type: none"> • CORTICOTHERAPIE PARENTERALE : <ul style="list-style-type: none"> - BOLUS IV DE METHYLPREDNISOLONE (SOLUMEDROL®) en cas de signes oculaires menaçants : 15 mg/kg/j dans 500 mL de G5, en perfusion de 2 heures, 3 jours de suite - Sous contrôle de la kaliémie et de l'ECG en raison de la mauvaise tolérance cardiovasculaire des bolus - Avec relais <i>per os</i> en traitement d'entretien, à dose progressivement décroissante
	CORTICO-RESISTANCE	<ul style="list-style-type: none"> • Un traitement de fond est proposé en cas de corticorésistance ou de corticodépendance : <ul style="list-style-type: none"> - Méthotrexate <i>per os</i> (Novatrex®) ou IM (Ledertrexate®) : 7.5 à 15 mg par semaine - Ou hydroxychloroquine (Plaquénil®, cp 200 mg) : 2 cp/j, parfois proposé
	TRAITEMENT ANTICOAGULANT	<ul style="list-style-type: none"> • Un traitement ANTICOAGULANT ou ANTI-AGREGANT PLAQUETTAIRE est souvent préconisé, en cas : <ul style="list-style-type: none"> - De signes visuels menaçants - D'anomalies du flux ophtalmique au Doppler - De manifestations pré-occlusives des gros troncs artériels (aorte, coronaires) - De thrombocytose liée à un syndrome inflammatoire majeur - De facteurs de risque cardiovasculaire

ITEM 119

D PSEUDOPOLYARTHRITE RHIZOMELIQUE

1 EXAMEN CLINIQUE	
TERRAIN	<ul style="list-style-type: none"> • FEMME âgée de PLUS DE 65 ANS
SIGNES GENERAUX	<ul style="list-style-type: none"> • Les signes généraux sont quasi constants, parfois au 1^{er} plan : <ul style="list-style-type: none"> - ALTERATION DE L'ETAT GENERAL : <ul style="list-style-type: none"> x Asthénie marquée x Anorexie persistante x Amaigrissement - FEBRICULE, fièvre isolée au long cours, sueurs nocturnes
SIGNES ARTICULAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • SYNDROME DOULOUREUX INFLAMMATOIRE RHIZOMELIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - Type de douleurs : <ul style="list-style-type: none"> x NOCTURNES ET INSOMNIANTES x BILATERALES ET SYMETRIQUES x D'AGGRAVATION PROGRESSIVE x AVEC IMPOTENCE FONCTIONNELLE ET DEROUILLAGE MATINAL - Localisations :

	<ul style="list-style-type: none"> × CEINTURE SCAPULAIRE (70%) : cou et épaules, difficultés à s'habiller et à se coiffer × CEINTURE PELVIENNE (50%) : hanches, cuisses ou fesses, difficultés à se lever du lit et à monter un escalier × SANS SIGNES ARTICULAIRES OBJECTIFS A L'EXAMEN CLINIQUE • MYALGIES provoquées SANS AMYOTROPHIE • ATTEINTE PERIPHERIQUE (15%) : <ul style="list-style-type: none"> – L'atteinte inflammatoire des mains, poignets et genoux, le plus souvent transitoire, amène à discuter une polyarthrite rhumatoïde ou une polyarthrite subaiguë oedémateuse du sujet âgé
CRITERES DIAGNOSTIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • CRITERES DE BIRD = PRESENCE DE 3 OU PLUS DES ELEMENTS SUIVANTS : <ul style="list-style-type: none"> – Age > 65 ans – VS > 40 mm à la 1^{ère} heure – Douleurs ou raideur des 2 épaules – Gêne douloureuse à la pression de la partie supérieure des bras – Déroutillage matinal > 1 heure – Début de la maladie en moins de 2 semaines – Dépression et/ou perte de poids

2 EXAMENS COMPLEMENTAIRES		
BIOLOGIQUES	SYNDROME INFLAMMATOIRE MAJEUR	<ul style="list-style-type: none"> • CRP AUGMENTEE > 6 µg/mL : <ul style="list-style-type: none"> – Elévation précoce de la C-réactive protéine • VITESSE DE SEDIMENTATION AUGMENTEE > 40 mm à la 1^{ère} heure (souvent > 70 mm) : <ul style="list-style-type: none"> – UNE VS NORMALE N'EXCLUT PAS LE DIAGNOSTIC • ANEMIE INFLAMMATOIRE : <ul style="list-style-type: none"> – Normochrome normocytaire +/- hyperleucocytose à l'hémogramme • HYPERFIBRINEMIE • Electrophorèse des protéines plasmatiques : <ul style="list-style-type: none"> – Hyper-alpha2 et hypergammaglobulinémie polyclonale • Hyperleucocytose variable
	BILAN IMMUNOLOGIQUE NORMAL ET INUTILE	<ul style="list-style-type: none"> • ANTICORPS ANTINUCLEAIRES : <ul style="list-style-type: none"> – Les AAN et le latex Waaler-Rose sont le plus souvent négatifs – Les AC anticardiolipine, parfois élevés, seraient en fait secondaires à l'atteinte artérielle plus que directement pathogènes • Autres signes : <ul style="list-style-type: none"> – Complexes immuns circulants : positifs – Présence d'ANCA possible – Complément : normal ou augmenté – Pas d'hyperéosinophilie
	ENZYMES MUSCULAIRES EMG	<ul style="list-style-type: none"> • Normaux
	BILAN HEPATIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Une hépatite cholestatique est fréquente (40% des cas) : <ul style="list-style-type: none"> – Augmentation modérée et asymptomatique des phosphatases alcalines sériques
RADIOLOGIQUES	RADIOGRAPHIES	<ul style="list-style-type: none"> • Normales • Anomalies banales (ostéoporose modérée et/ou lésions arthrosiques liées à l'âge) • L'INTERLIGNE ARTICULAIRE EST CONSERVE • Une déminéralisation épiphysaire mouchetée est possible mais rare
	ECHOGRAPHIE	<ul style="list-style-type: none"> • L'échographie peut montrer une bursite sous-acromio-détoïdienne
	IRM	<ul style="list-style-type: none"> • L'IRM objective fréquemment une synovite inflammatoire avec épanchement articulaire


3 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	
MALADIE DE HORTON	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic DIFFICILE A ELIMINER CAR ELLE PEUT PRECEDER, ACCOMPAGNER OU COMPLIQUER UNE MALADIE DE HORTON

	<ul style="list-style-type: none"> • La BIOPSIE DE L'ARTERE TEMPORALE est réalisée : <ul style="list-style-type: none"> – De façon systématique pour certains, car elle objective des signes d'artérite temporale muette cliniquement dans 20% des cas – En cas de SIGNES ORIENTANT VERS UNE ARTERITE TEMPORALE : <ul style="list-style-type: none"> × SIGNES VISUELS × CEPHALEES TEMPORALES, HYPERESTHESIE × DIMINUTION D'UN POULS TEMPORAL × CLAUDICATION DOULOUREUSE DE LA MACHOIRE × SYNDROME INFLAMMATOIRE MAJEUR × PRESENCE D'UN HALO CLAIR PERI-ARTERIEL A L'ECHO-DOPPLER TEMPORAL × ABSENCE DE REGRESSION RAPIDE DES DOULEURS SOUS CORTICOIDES
RHUMATISMES INFLAMMATOIRES DU SUJET AGE AVEC ATTEINTE PROXIMALE	<ul style="list-style-type: none"> • Dermato-polymyosite <ul style="list-style-type: none"> – Enzymes musculaires (transaminases, CPK, aldolases), EMG et biopsie musculaire normales dans la PPR • Polyarthrite rhumatoïde • Rhumatismes inflammatoires micro-cristallines : <ul style="list-style-type: none"> – Chondrocalcinose – Rhumatisme à cristaux d'hydroxyapatite • Polyarthrite œdémateuse du sujet âgé (syndrome RS3PE) • Rhumatisme paranéoplasique • Métastases osseuses de cancers ostéophiles et myélome • Myofasciite à macrophages • Endocardite • Périartérite noueuse
RHUMATISMES NON INFLAMMATOIRES DU SUJET AGE AVEC ATTEINTE PROXIMALE	<ul style="list-style-type: none"> • Périarthrite scapulo-humérale et algodystrophie • Arthrose • Hyperthyroïdie • Ostéomalacie • Fibromyalgie

4 TRAITEMENT	
MESURES GENERALES	<ul style="list-style-type: none"> • ELIMINER UNE MALADIE DE HORTON : <ul style="list-style-type: none"> – CEPHALEES TEMPORALES, BILATERALES, PULSATILES, INSOMNIANTES – CLAUDICATION INTERMITTENTE DE LA MACHOIRE – ABOLITION DES POULS TEMPORAUX – ARTERE INDUREE, SAILLANTE, INFLAMMATOIRE, DOULOUREUSE – RECHERCHER DES SIGNES OPHTALMOLOGIQUES (NEUROPATHIE OPTIQUE ISCHEMIQUE ANTERIEURE AIGUE) • Exonération du ticket modérateur et PRISE EN CHARGE A 100% non systématique
CORTICOTHERAPIE	<ul style="list-style-type: none"> • TRAITEMENT D'ATTAQUE : <ul style="list-style-type: none"> – Prednisone (Cortancyl®) à faible dose : 0,3 mg/kg/j – Jusqu'à normalisation de la CRP dosée 1 fois par semaine le 1^{er} mois • TRAITEMENT D'ENTRETIEN A DOSE PROGRESSIVEMENT REDUITE : <ul style="list-style-type: none"> – Baisse de 2.5 mg tous les 15 jours jusqu'à 10 mg/j, puis de 1 mg par mois, en 1 prise matinale – Sous surveillance clinique et biologique (CRP avant chaque palier de dose : 1 fois par quinzaine pendant 2 mois, puis tous les mois) – Pendant AU MOINS 12 MOIS • MESURES DIETETIQUES ASSOCIEES : <ul style="list-style-type: none"> – REGIME pauvre en glucides et en graisses, riche en protides – Régime pauvre en sel, riche en potassium et en calcium – POTASSIUM (Diffu-K®) – BIPHOSPHONATES (Actonel®, Didronel®) – CALCIUM et VITAMINE D (Orocal D3®) – PREVENTION DES INFECTIONS : <ul style="list-style-type: none"> × Vaccination antipneumococcique

	<ul style="list-style-type: none"> × Vaccination antigrippale × Education : consulter dès le moindre signe d'appel infectieux
ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS	<ul style="list-style-type: none"> • Les AINS peuvent suffire pour soulager les douleurs, mais NE METTENT PAS A L'ABRI D'UNE ARTERITE TEMPORALE • Les risques des AINS à cet âge font souvent préférer une corticothérapie à faible dose

5 EVOLUTION		
EVOLUTION	CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • EVOLUTION SOUS CORTICOTHERAPIE : <ul style="list-style-type: none"> - L'AMELIORATION DE L'ETAT GENERAL EST RAPIDE, le tableau douloureux rhizomélisque régresse en quelques jours - Cette réponse à la corticothérapie est un test thérapeutique • Rechutes fréquentes liées : <ul style="list-style-type: none"> - A une décroissance trop rapide des doses - A une corticodépendance • Récidive possible, des années après l'arrêt de la corticothérapie
	BIOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • LA CRP SE NORMALISE TRES VITE, EN 3 A 4 SEMAINES, AVANT LA VS
COMPLI-CATIONS	GENERALES	<ul style="list-style-type: none"> • ARTERITE TEMPORALE, MALADIE DE HORTON • Rares
	IATROGENES	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires de la corticothérapie

SYNTHESE ET MOTS CLES	
	
<ul style="list-style-type: none"> • Vascularite segmentaire et focale des vaisseaux de grands +/- moyens calibres qui atteint le sujet de plus de 50 ans. • Risque principal : complications ischémiques oculaires (risque de cécité). • Traitement : corticothérapie prolongée mais à dose minimale efficace. • PPR (association à la maladie de Horton dans 30% des cas : rhumatisme du sujet de plus de 50 ans, particulièrement inflammatoire et très corticosensible. 	

Conférences de consensus - Recommandations		
Année	Source	Titre
-	-	Pas de recommandation

Sujets tombés à l'ECN	
Année	Contenu
-	-

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

Item
120
Module 8
Partie I

Chapitre 10



OBJECTIFS DE L'ECN

- Diagnostiquer une pneumopathie interstitielle diffuse.



MOTS CLES

- Aiguë/chronique
- Sarcoïdose
- Fibrose pulmonaire idiopathique
- LBA
- Opacités infiltratives, micronodulaires et réticulaires

Pour mieux comprendre

- L'atteinte interstitielle au sein du tissu pulmonaire correspond à l'atteinte des septas interlobulaires, où l'on trouve les veines pulmonaires et les vaisseaux lymphatiques.
- On retrouve dans les PID une infiltration diffuse et anormale de l'interstitium pulmonaire, constituée par des cellules inflammatoires, associées à une désorganisation de l'architecture conjonctive du poumon par une fibrose collagène ou des dépôts d'autres substances.

ITEM 120

A INTRODUCTION

Les PID regroupent une liste de maladies ayant en commun la présentation radiologique (opacités infiltratives diffuses) ; l'atteinte de l'interstitium pulmonaire y est au 1^{er} plan. La présentation clinique (aiguë/chronique), l'interrogatoire, la sémiologie radiologique et le lavage bronchiolo-alvéolaire sont les éléments essentiels du diagnostic.

B GENERALITES

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES



CHRONIQUE

AIGUE

CAUSES
CONNUES

CAUSES
NON CONNUES

- Proliférations néoplasiques :
 - Lymphangite carcinomateuse
 - Cancer bronchiolo-alvéolaire
 - Lymphomes
- Œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque gauche
- Infections :
 - Tuberculose miliaire
 - Pneumocystose
- Pneumoconiose :
 - Silicose
 - Asbestose
 - Béryllose
 - Métaux durs
- Alvéolite allergique extrinsèque = PNP d'hypersensibilité :
 - Maladie éleveurs d'oiseaux
 - Poumon de fermier
 - Autres (nombreuses causes)
- PNP médicamenteuses

- PNP infiltrantes diffuses idiopathiques = PIDI :
 - Fibrose Pulmonaire Idiopathique = FPI
 - PNP interstitielle non spécifique
 - PNP infiltrative desquamative = PID (pneumonie alvéolaire à macrophages)
 - PNP organisée cryptogénique
 - PNP interstitielle lymphocytaire = LIP
 - Bronchiolite respiratoire avec PNP interstitielle
- Granulomatoses :
 - Sarcoidose
 - Granulomatose à cellules de Langerhans pulmonaire = Histiocytose X
- PID au cours connectivites et vascularites
- PID à éosinophiles (chroniques/aiguës)
- Autres PID :
 - Lymphangio-léiomyomatoses
 - Lipoprotéinose alvéolaire
- Amyloses

- Œdèmes pulmonaires (hémodynamique et lésionnel)
- PNP infectieuses :
 - Pneumocystose
 - Pneumocoque
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*
 - Tuberculose (miliaire)
 - Grippe
 - *Légionella pneumophila*
 - *Coxiella burnetti*
 - VRS
- PNP médicamenteuses

DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • GROUPE D'AFFECTIONS TOUCHANT DE FAÇON PREDOMINANTE L'INTERSTITIUM PULMONAIRE, caractérisé radiologiquement par des opacités infiltrantes diffuses : <ul style="list-style-type: none"> - Correspondant à un processus réactionnel inflammatoire suite à des agressions exogènes ou endogènes - Pouvant aboutir à une FIBROSE • Il existe 3 grandes classes étiologiques : <ul style="list-style-type: none"> - PNEUMOPATHIES AIGUES - PNEUMOPATHIES CHRONIQUES DE CAUSE CONNUE - PNEUMOPATHIES CHRONIQUES DE CAUSE INCONNUE • La démarche diagnostique est basée sur : <ul style="list-style-type: none"> - L'interrogatoire - L'examen clinique - Les examens complémentaires • L'orientation diagnostique se base sur : <ul style="list-style-type: none"> - L'EXAMEN CLINIQUE - La présence de FIEVRE - Les signes RADIOLOGIQUES - Le résultat du LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE
PHYSIOPATHOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • AGRESSION INITIALE PAR UN AGENT (EXOGENE OU ENDOGENE) : <ul style="list-style-type: none"> - Connu (poussière minérale ou organique, toxique) - Ou inconnu, de nature probablement antigénique ou toxique • ACTIVATION DES CELLULES INFLAMMATOIRES ET IMMUNOCOMPETENTES : <ul style="list-style-type: none"> - Activation des lymphocytes B et T : <ul style="list-style-type: none"> x Production de complexes immuns x Activation d'autres cellules par l'intermédiaire des lymphokines - Activation des macrophages : <ul style="list-style-type: none"> x Libération d'enzymes et de radicaux libres x Libération de facteurs chimiotactiques pour les PNN - Activation des PNN • REMANIEMENT DE LA MATRICE CONJONCTIVE INTERSTITIELLE : FIBROSE : <ul style="list-style-type: none"> - La fibrose résulte de 2 types de remaniements qui semblent s'opposer : <ul style="list-style-type: none"> x Processus de destruction secondaire à la libération de protéases et radicaux libres par les cellules activées x Processus de reconstruction par recrutement/activation de (myo)fibroblastes - La fibrose se caractérise par une accumulation de collagène qualitativement et quantitativement anormale se déposant sur un tissu lésé - La fibrose est considérée comme un stade cicatriciel IRREVERSIBLE

ETIOLOGIES	<p>PNEUMOPATHIES CHRONIQUES</p> <p>CAUSES CONNUES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Proliférations néoplasiques <ul style="list-style-type: none"> - Lymphangite carcinomateuse - Cancer bronchiolo-alvéolaire - Lymphomes • Œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque gauche • Infections : <ul style="list-style-type: none"> - Tuberculose miliaire - Pneumocystose • Pneumoconiose : <ul style="list-style-type: none"> - Silicose - Asbestose - Béryllose - Métaux durs • Alvéolite allergique extrinsèque = PNP d'hypersensibilité : <ul style="list-style-type: none"> - Maladie éleveurs d'oiseaux - Poumon de fermier - Autres (nombreuses causes) • PNP médicamenteuses
------------	---	---

<p>PNEUMOPATHIES CHRONIQUES</p> <p>CAUSES INCONNUES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PNP infiltrantes diffuses idiopathiques = PIDI : <ul style="list-style-type: none"> - Fibrose Pulmonaire Idiopathique = FPI - PNP interstitielle non spécifique = NSIP - PNP Infiltrative desquamative = PID (pneumonie alvéolaire à macrophages) - PNP organisée cryptogénique = POC ou COP - PNP interstitielle lymphocytaire = PIL - Bronchiolite respiratoire avec PNP interstitielle • Granulomatoses : <ul style="list-style-type: none"> - Sarcoidose - Granulomatose pulmonaire à cellules de Langerhans = Histiocytose X • PID au cours de connectivites et de vascularites • PID à éosinophiles (chroniques/aiguës) • Autres PID : <ul style="list-style-type: none"> - Lymphangio-léiomyomatoses - Lipoprotéinose alvéolaire - Amyloses
<p>PNEUMOPATHIES AIGUES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cédèmes pulmonaires (hémodynamique et lésionnel) • PNP infectieuses : <ul style="list-style-type: none"> - Pneumocystose - Pneumocoque - <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - <i>Chlamydia pneumoniae</i> - Tuberculose (miliaire) - Grippe - <i>Légionella pneumophila</i> - <i>Coxiella burnetti</i> - VRS • PNP médicamenteuses

ITEM 120

C DIAGNOSTIC

<p>1 EXAMEN CLINIQUE</p>	
<p>SIGNES FONCTIONNELS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RESPIRATOIRES : <ul style="list-style-type: none"> - DYSPNEE : <ul style="list-style-type: none"> × APPARITION A L'EFFORT × ABSENCE DE SIGNE BRONCHIQUE × ABSENCE DE PAROXYSMES EN DEHORS DE L'EFFORT - TOUX SECHE parfois associée, déclenchée par l'inspiration profonde - Cyanose essentiellement lors des efforts • EXTRA-RESPIRATOIRES : <ul style="list-style-type: none"> - Une connectivite ou une vascularite devront faire rechercher une atteinte respiratoire • Découverte peut être FORTUITE lors d'un examen radiologique, en l'absence de signe clinique
<p>INTERROGATOIRE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Contexte ou antécédents : <ul style="list-style-type: none"> - CARDIOPATHIE - NEOPLASIE - TUBERCULOSE - IMMUNODEPRESSION - CONNECTIVITE, VASCULARITE • Exposition à des facteurs environnementaux : <ul style="list-style-type: none"> - PROFESSIONNELS : précis et exhaustif - Domestiques : habitat, hobbies

		<ul style="list-style-type: none"> – POUSSIÈRES MINÉRALES (PNEUMOCONIOSE) : AMIANTE, SILICE – POUSSIÈRES ORGANIQUES : agents multiples responsables des alvéolites allergiques extrinsèques ou pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) : poumons de fermier, éleveurs d'oiseaux... • Tabagisme : <ul style="list-style-type: none"> – Les granulomatoses à cellules de Langerhans (GPCL, ou histiocytose X, HX) surviennent volontiers chez les fumeurs – Le tabagisme est rare dans les sarcoïdoses et PHS • Consommation MÉDICAMENTEUSE : <ul style="list-style-type: none"> – Non seulement les prescriptions (CORDARONE®, MTX, BLEOMYCINE, AINS et plus de 200 médicaments incriminés) – Mais aussi les automédications (huile de paraffine, gouttes nasales, désinfectants urinaires, etc.)
CLINIQUE	Signes d'orientation étiologique	<ul style="list-style-type: none"> • Présence de FIÈVRE • Examen des TÉGUMENTS : <ul style="list-style-type: none"> – HIPPOCRATISME DIGITAL EN FAVEUR D'UNE FPI – Connectivite (sclérodémie, lupus, nodules rhumatoïdes) – Sarcoïdose – Neurofibromatose • Examen des articulations (recherche de PR, de spondylarthrite ankylosante) • Examen des aires ganglionnaires (sarcoïdose) • Recherche de signes orientant vers une maladie de système : <ul style="list-style-type: none"> – Syndrome sec (Gougerot-Sjögren) – CREST syndrome, entrant dans le cadre de certaines sclérosidermies (Calcinose, Raynaud, atteinte Œsophagienne, Sclérodactylie, Téliangiectasies)
	Signes de gravité évoquant un stade fibrotique	<ul style="list-style-type: none"> • Petit thorax, à respiration rapide, peu ample • CREPITANTS « VELCRO » EVIDENTS (en faveur d'une FPI ou une PHS évoluée) • Signes d'HTAP fréquents : éclat de B2 au foyer pulmonaire • SIGNES DROITS : signes de Carvallo (SS médio-thoracique d'IT se majorant à l'inspiration profonde, témoignant de la dilatation du VD mieux qu'un signe de Harzer), RHJ, OMI

2 EXAMENS COMPLÉMENTAIRES		
RADIO DE THORAX	Caractéristiques générales du syndrome interstitiel	<ul style="list-style-type: none"> • A LIMITES NETTES, NON CONFLUANTES • NON SYSTEMATISÉES, SANS BRONCHOGRAMME AÉRIEN • BILATÉRALES MAIS PAS FORCÉMENT SYMÉTRIQUES
	Aspects élémentaires	<ul style="list-style-type: none"> • Les LIGNES DE KERLEY : opacités linéaires à la périphérie des champs pulmonaires : <ul style="list-style-type: none"> – Lignes de Kerley A (apex) ou lignes septales longues : le plus souvent obliques, de 3 à 5 cm de longueur, siégeant aux sommets et partie moyenne – Lignes de Kerley B (bases) ou lignes septales courtes : les plus fréquentes, fines, rectilignes et horizontales, siégeant aux bases, à raccordement pleural – Les lignes de Kerley C (croisées, visibles en avant, associant les 2 aspects précédents) • D'autres opacités LINEAIRES, TRABÉCULAIRES et RETICULAIRES • Des opacités NODULAIRES liées aux amas cellulaires ou tissulaires en nombre et taille variables : <ul style="list-style-type: none"> – Ponctiformes – Micronodulaires ou miliaires, de 1 à 3 mm de diamètre – Miliaires à gros grains, de 6 mm de diamètre – Nodulaires, de 6 à 10 mm de diamètre – Macronodulaires, > 10 mm de diamètre • Un aspect en VERRE DÉPOLI est difficile à affirmer en radiographie standard

SCANNER	<ul style="list-style-type: none"> • Les anomalies LINEAIRES : <ul style="list-style-type: none"> - Elles correspondent le plus souvent à un épaississement des septas interlobulaires et/ou de l'interstitium pariéto-alvéolaire - Leur siège est variable : <ul style="list-style-type: none"> × Lignes septales péri-lobulaires périphériques pouvant participer aux images d'arcades, courtes, perpendiculaires à la plèvre viscérale × Lignes hilifuges longues × Lignes arciformes sous-pleurales • Les anomalies RETICULAIRES : <ul style="list-style-type: none"> - Réseau à larges mailles, lobulaire (10 à 25 mm) - Réseau à fines mailles, pariéto-alvéolaire, plus rarement observé - Réseau à mailles intermédiaires, beaucoup plus fréquent (6 à 12 mm) • Les NODULES INTERSTITIELS (2 à 20 mm), aux contours nets : non confluents, ne fusionnant avec des nodules voisins que très tard dans leur évolution à l'opposé des nodules alvéolaires • Les nodules angio-centrés • Les nodules troués (nécrose ou bronchiolectasie) • Les opacités en plage : <ul style="list-style-type: none"> - VERRE DEPOLI, n'effaçant pas les contours vasculaires et les parois bronchiques - Zones de condensation alvéolaire et pseudo-alvéolaire par confluence de nodules effaçant les contours vasculaires et bronchiques, avec bronchogramme aérien • Les opacités curvilignes sous-pleurales • Les masses (amas de fibrose ou de granulomes) • Le POUMON EN RAYON DE MIEL (nids d'abeille) en faveur d'une fibrose pulmonaire
EFR	<ul style="list-style-type: none"> • SYNDROME RESTRICTIF (CPT < 80% DE THEORIQUE) : LE PLUS SOUVENT • SYNDROME MIXTE (OBSTRUCTIF + RESTRICTIF) : SARCOIDOSE ET HISTIOCYTOSE X • CONSERVATION RAPPORT VEMS/CV • BAISSE DLCO +++ (ATTEINTE DE LA MEMBRANE ALVEOLO-CAPILLAIRE) caractéristique • BAISSE COMPLIANCE
GDS	<ul style="list-style-type: none"> • EFFET SHUNT
BIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • FAN ET ANCA • SEROLOGIE VIH • Electrophorèse des protéides • ECA • Autres examens en fonction de l'orientation
FIBRO- BRONCHIQUES LBA BIOPSIES BRONCHIQUES +/- TRANS-BRONCHIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • L'ENDOSCOPIE BRONCHIQUE avec : <ul style="list-style-type: none"> - Le LBA - Les BIOPSIES BRONCHIQUES étagées systématiques • Des précautions doivent être prises en cas d'insuffisance respiratoire, le LBA est contre-indiqué : <ul style="list-style-type: none"> - Si la PaO₂ est < 60 torr sous oxygène - Si le VEMS est < 30%/théorique • Technique : <ul style="list-style-type: none"> - Injection de 200 à 300 cc de sérum salé isotonique par fractions successives de 50 à 100 mL - Recueil des produits par aspiration - Le lieu d'injection est le plus souvent lobaire moyen, mais il pourra être éventuellement modifié d'après les données de l'imagerie - Analyses des produits du lavage • Résultats :

	<ul style="list-style-type: none"> - Etude cytologique : <ul style="list-style-type: none"> x Compte cellulaire total : normalement 100 à 200 x 103 cellules/mL sont recueillies. Ce compte total est doublé voire quadruplé chez les fumeurs x Compte différentiel : Il montre normalement 85 à 90% de macrophages alvéolaires, 10 à 12% de lymphocytes, < 2% de PNN, < 1% de PNE x Etude des phénotypes de membrane des lymphocytes (CD4/CD8 : 1 < N < 2) x Recherche de cellules anormales x Recherche de sidérophages (coloration de Perls avec score de Golde), évocateur d'une hémorragie alvéolaire si > 100 x Autres colorations ou études en fonction de l'orientation - Recherche de BAAR systématique - Recherche minéralogique de particules inhalées (si suspicion de pneumoconiose) - Recherche particulière d'agents infectieux (si suspicion d'infection opportuniste), parasitologie, virologie, bactériologie. • Des BIOPSIES TRANS-BRONCHIQUES (en l'absence de contre-indication : HTAP, suspicion de DDB associée, lésions bulleuses associées) seront demandées secondairement, surtout si l'on soupçonne une sarcoïdose ou une lymphangite carcinomateuse, en cas de 1^{er} examen négatif
BIOPSIES PULMONAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Réalisées sous vidéothoroscopie • Si échec des investigations précédentes
BILAN CARDIAQUE	<ul style="list-style-type: none"> • ECG ET ECHOGRAPHIE CARDIAQUE • RECHERCHANT UNE HTAP SUR CŒUR PULMONAIRE CHRONIQUE

ITEM 120

D ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

1	CLINIQUE
INTERROGATOIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Contexte ou antécédents : <ul style="list-style-type: none"> - CARDIOPATHIE - NEOPLASIE - IMMUNODEPRESSION - CONNECTIVITE, VASCULARITE • POUSSIÈRES MINÉRALES (PNEUMOCONIOSE) : <ul style="list-style-type: none"> - Asbestose : plaquettes de freins - Silicose : prothésiste dentaire • POUSSIÈRES ORGANIQUES : alvéolites allergiques extrinsèques ou pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) : <ul style="list-style-type: none"> - Poumon de fermier (foin) - Maladie des éleveurs d'oiseaux • Consommation MÉDICAMENTEUSE : CORDARONE®, MTX, BLEOMYCINE, AINS
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Examen des TEGUMENTS : <ul style="list-style-type: none"> - HIPPOCRATISME DIGITAL EN FAVEUR D'UNE FPI - Connectivite (sclérodémie, lupus, nodules rhumatoïdes) - Sarcoïdose - Neurofibromatose • Examen des articulations (recherche de PR, de spondylarthrite ankylosante) • Examen des aires ganglionnaires (sarcoïdose) • Recherche de signes orientant vers une maladie de système : <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome sec (Gougerot-Sjögren) - CREST (syndrome), entrant dans le cadre de certaines sclérodermies (Calcinose, Raynaud, atteinte œsophagienne, Sclérodactylie, Télangiectasies)

2 FIEVRE		
FIEVRE	VIH +	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumocystose • CMV • Miliaire BK • LNH
	VIH -	<ul style="list-style-type: none"> • PNP virale (grippe, VRS, <i>parainfluenzæ</i>, <i>adénovirus</i>, HSV, CMV) • PNP germes atypiques (<i>mycoplasme/chlamydia/légionnelle</i>, <i>Coxiella burnetti</i> = fièvre Q) • Miliaire BK • Syndrome de Löffler
APYRETIQUE		<ul style="list-style-type: none"> • OAP • Médicamenteuses • Sarcoïdose • Lymphangite carcinomateuse • LNH • Fibrose pulmonaire idiopathique • Pneumoconioses (asbestose/silicose) • Polyarthrite rhumatoïde • Sclérodermie • Histiocytose X

3 LESIONS RADIOLOGIQUES			
STADE PRECOCE	LESIONS RADIOLOGIQUES	LESIONS ANATOMIQUES HISTOLOGIQUES	ETIOLOGIES A EVOQUER
	Adénopathies médiastinales	Hypertrophie du système lymphatique médiastinal	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoïdose • Lymphangite carcinomateuse • Silicose • Tuberculose • Lymphome
	Verre dépoli (densité pulmonaire augmentée sans effacer les contours vasculaire ou bronchique)	Hypertrophie du tissu interstitiel des lobules pulmonaires	<ul style="list-style-type: none"> • PNP d'hypersensibilité
	Opacités linéaires = lignes de Kerley A ou B de RP (lignes dans parenchyme pulmonaire souvent sous-pleurale) épanchement pleural associé	Répartition péri-broncho-vasculaire épanchement interlobulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Œdème pulmonaire • Lymphangite carcinomateuse • Sarcoïdose
	Opacités réticulées = ligne de Kerley C de RP (opacités linéaires entrecroisées, irrégulières)	Septas épaissis superposés dans l'espace	<ul style="list-style-type: none"> • FPI • Asbestose
	Opacités réticulo-nodulaires ou micronodulaires	Micronodules : sommation dans l'espace des opacités réticulées	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoïdose • Pneumopathie d'hypersensibilité • Silicose • Métastases • Miliaire BK • Granulomatose à cellules de Langerhans
	Opacités alvéolaires sous-pleurales Opacités migratrices	PNP organisée cryptogénique (ancien terme BOOP = Bronchiolite Oblitérante Organisée Pneumopathie) bourgeon fibro-congestif dans les espaces aériens distaux	<ul style="list-style-type: none"> • Connectivites • PNP médicamenteuse • Radiothérapie • PNP chronique à éosinophiles • Lymphome • Cancer bronchiolo-alvéolaire • Protéinoase alvéolaire • PNP infectieuses

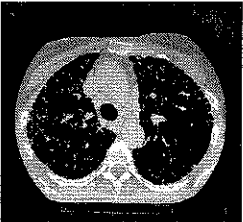
STADE TARDIF	Kystes Pneumothorax Distension thoracique		<ul style="list-style-type: none"> Granulomatose à cellules de Langerhans Lymphangio-léiomyomatose
	Opacités en rayons de miel Travées fibreuses +/- confluentes Rétractions parenchymateuses	Déformations/Cavités dues à une destruction par la fibrose, accolées les unes aux autres Fibrose irréversible	<ul style="list-style-type: none"> Fibrose pulmonaire idiopathique Connectivite Asbestose PID stade tardif


4 LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE	
<ul style="list-style-type: none"> FORMULE NORMALE : <ul style="list-style-type: none"> 80-95 DE MACROPHAGES < 15% DE LYMPHO < 5% NEUTRO/EOSINO RATIO NORMAL LT : $1 < CD4/CD8 < 2$ ALVEOLITE : <ul style="list-style-type: none"> > 150.000 ELMT/ML (NON FUMEUR) > 250.000 ELMT/ML (FUMEUR) 	
PREDOMINANCE DE MACROPHAGES	<ul style="list-style-type: none"> Granulomatose à cellules de Langerhans = Histiocytose langerhansienne
PREDOMINANCE DE LYMPHOCYTES	<ul style="list-style-type: none"> Sarcoïdose ($CD4 > CD8$) (cf. QS) PNP d'hypersensibilité : alvéolite extrinsèque ($CD8 > CD4$) Infection (BK) Lymphangite carcinomateuse (K mammaire, bronchique, gastrique) LNH (MALT/LB diffus grandes cellules) : immuno-marquage des lympho du LBA LIP (Lymphocytaire Infiltrative Pneumopathie) : connectivite = SGS Connectivites : PR, LES, sclérodermie, myopathies inflammatoires PNP organisée cryptogénique PNP interstitielle non spécifique PNP médicamenteuses Lymphangio-léiomyomatose (femme en âge de procréer, association avec STB) Protéïnose alvéolaire
PREDOMINANCE DE NEUTROPHILES	<ul style="list-style-type: none"> Infections (bactériennes) FPI Asbestose Connectivite PNP médicamenteuse PNP organisée cryptogénique PNP interstitielle non spécifique Lymphangio-léiomyomatose (femme en âge de procréer, association avec STB) Protéïnose alvéolaire
PREDOMINANCE D'EOSINOPHILES	<ul style="list-style-type: none"> PNP chronique à éosinophile PNP médicamenteuse FPI Infections parasitaires
PREDOMINANCE DE SIDEROPHAGES (= HEMATIES = HEMORRAGIE INTRA-ALVEOLAIRE)	<ul style="list-style-type: none"> Vascularites à ANCA : MPA, Wegener, syndrome de Churg et Strauss Syndrome de Goodpasture Connectivites (LES, PR, sclérodermie) PNP médicamenteuses Infections (bactériennes, leptospirose)
PRESENCE DE PARTICULES	<ul style="list-style-type: none"> Pneumoconiose Silicose Asbestose Béryllose, métaux durs

E PRINCIPALES ETIOLOGIES DETAILLEES

1 PNEUMOPATHIES DE CAUSE CONNUE	
CARDIOPATHIE	<ul style="list-style-type: none"> Antécédent : cardiopathie ischémique, valvulaire, hypertensive ou cardiomyopathie Radiologie : signes vasculaires d'HTAP post-capillaire ECG, échographie cardiaque : type de cardiopathie Traitement : étiologique
NEOPLASIE LYMPHANGITE OU MILIAIRE CARCINOMATEUSE	<ul style="list-style-type: none"> Antécédent néoplasique : CANCERS SOLIDES OU HEMOPATHIES, LYMPHANGITE CARCINOMATEUSE Manifestations indirectes en rapport avec les traitements antinéoplasiques : <ul style="list-style-type: none"> Pneumopathie RADIQUE Pneumopathie liée à la chimiothérapie : BLEOMYCINE, agents alkylants (Endoxan®, busulfan), méthotrexate INFECTION OPPORTUNISTE liée à l'immunodépression thérapeutique
PNP D'HYPERSENSIBILITE ALVEOLITE EXTRINSEQUE (CD8 > CD4)	<ul style="list-style-type: none"> Inhalation d'antigènes organiques : <ul style="list-style-type: none"> Actinomycètes thermophiles (foin moisi) → « POUMON DE FERMIER » Déjections d'oiseaux → « MALADIE DES ELEVEURS D'OISEAUX » TDM : <ul style="list-style-type: none"> Images micronodulaires – réticulo-nodulaires Mosaïque = trapping (bronchiolite) Précipitines sériques positives Présence de GRANULOMES
PNP MEDICAMENTEUSES	<ul style="list-style-type: none"> De nombreux médicaments responsables (> 300) DIAGNOSTIC D'EXCLUSION LA RESOLUTION APRES ARRET DU TRAITEMENT EST UN ARGUMENT MAJEUR Plusieurs présentations : <ul style="list-style-type: none"> PNP aiguës (présentation proche des alvéolites extrinsèques) PNP à éosino PID chroniques fibrosantes (présentation proche de FPI) PID aiguës fibrosantes PID AMIODARONE : asymétrique, associant opacités infiltrantes et foyers alvéolaires PNP organisée cryptogénique

2 PNEUMOPATHIES DE CAUSE INCONNUE	
GRANULOMATOSE A CELLULES DE LANGERHANS PULMONAIRES HISTIOCYTOSE LANGHERANSIENNE (EX-HISTIOCYTOSE X)	<ul style="list-style-type: none"> Destruction des bronchioles avec formations kystiques, respect des bases Homme jeune et GRAND FUMEUR PNEUMOTHORAX REPETES Signes systémiques : diabète insipide, atteinte osseuse, signes cutanés Le scanner est très suggestif dans 2/3 des cas avec l'association de nodules pleins, de nodules troués et de kystes à parois épaisses (les nodules pleins évoluent en kystes au cours du temps). Cet aspect est spécifique à 80% <div data-bbox="893 1482 1324 1802" data-label="Image"> </div> <p>LBA : alvéolite macrophagique (avec cellules de Langerhans CD1A+) ou neutrophilique</p> <ul style="list-style-type: none"> EFR : trouble ventilatoire obstructif Traitement par chimiothérapie +/- discussion de la transplantation pulmonaire

PNP INFILTRANTES DIFFUSES IDIOPATHIQUES	Dénomination	Fibrose pulmonaire idiopathique FPI = PNP interstitielle commune	PNP interstitielle non spécifique
	Contexte	La plus fréquente et la plus sévère des PIDI Diagnostic d'élimination, la TDM est parfois suffisante pour poser le diagnostic, mais le diagnostic formel est confirmé par la biopsie pulmonaire Histologie : UIP = Usual Interstitial Pneumonia lésions d'âges différents, foyers fibroblastes, rayons de miel	Associée aux connectivites, PNP médicamenteuses, PNP d'hypersensibilité, infections
	Début	50 et 70 ans	40-50 ans
	TDM	Opacités réticulaires/rayons de miel, prédominance aux bases et en sous-pleural 	Verre dépoli
	EFR	Restrictif	Participation obstructive 40%
	LBA	Alvéolite neutrophilique	Alvéolite lymphocytaire = élément d'orientation
	Evolution	Traitement par CT + IS (EDX) +/- INF gamma Pronostic réservé/discussion de la transplantation pulmonaire	Bonne réponse au traitement corticoïdes +/- IS Meilleur pronostic (60% survie à 10 ans)
CONNECTIVITES	<ul style="list-style-type: none"> Pathologies : sclérodermies, PR, Gougerot-Sjögren, LEAD, polymyosite et dermatomyosite Survenue : survient souvent après plusieurs années d'évolution, mais peut être antérieure ou contemporaine d'une 1^{ère} poussée évolutive Le diagnostic est facile à rattacher à une connectivite en poussées. Mais la multiplicité des mécanismes possibles peut rendre le diagnostic exact difficile : <ul style="list-style-type: none"> Pneumopathie opportuniste (corticoïdes, cytostatiques, immunodépresseurs) Pneumopathie iatrogène (sels d'or, méthotrexate et D-pénicillamine) Atteinte neuro-musculaire (dermatomyosite, vascularite) RGO ou fausses routes (sclérodermie, dermatomyosite) 		

SYNTHESE ET MOTS CLES		
<ul style="list-style-type: none"> Radio pulmonaire : opacités interstitielles diffuses. Classement en fonction de leur caractère aigu et chronique, et de leur cause (connue/inconnue). Etiologies aiguës : infectieuses, hémodynamiques. Etiologies chroniques : sarcoïdose, fibrose pulmonaire idiopathique ou associée aux connectivites, lymphangite carcinomateuse, insuffisance cardiaque... Bilan systématique : LBA, bilan cardiologique, TDM thoracique. PEC multidisciplinaire. 		

Conférences de consensus - Recommandations

Année	Source	Titre
-	-	Aucune conférence de consensus ou recommandations

Sujets tombés à l'ECN

Année	Contenu
-	Jamais tombé aux ECN depuis 2004

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Item
121Module 8
Partie I

Chapitre 11



OBJECTIFS DE L'ECN

- Diagnostiquer une PR.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient
- Décrire les principes de prise en charge au long cours d'un rhumatisme déformant et invalidant.



MOTS CLES

- Synovite inflammatoire
- FR/anti CCP
- Polyarthrite destructrice et déformante

Pour mieux comprendre

- Comme dans la plupart des MAI, il existe une réponse inflammatoire non spécifique à un antigène non encore identifié (antigène de l'articulation ? viral ? bactérie ?)
- L'activation du système immunitaire au niveau des synoviales induit une néovascularisation et une hyperplasie des cellules synoviales (pannus) qui tend à recouvrir le cartilage et serait le siège de la production des enzymes responsable de la destruction osseuse et cartilagineuse.
- Une phase de réparation par fibrose articulaire, contemporaine de la phase de destruction, se produit sous la responsabilité du TGF β .

ITEM 121

A INTRODUCTION

Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde doit être aussi précoce que possible car c'est au stade du début de la maladie que les traitements ont le plus de chance d'être efficaces. Cette fenêtre d'opportunité thérapeutique est d'autant plus capitale qu'à ce stade de la maladie, il n'existe aucune déformation ou lésion radiologique. Savoir évoquer, devant une polyarthrite débutante, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est donc fondamental ; le diagnostic différentiel est alors le point crucial. A la phase initiale, il faut savoir confirmer l'existence d'arthrite ou de synovite : gonflement articulaire lie à un épaississement synovial ou à un épanchement articulaire, à différencier des algies ou polyarthralgies (absence de tuméfaction) ou des tendinopathies.

B GENERALITES

DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • RHUMATISME INFLAMMATOIRE : <ul style="list-style-type: none"> - A tendance DESTRUCTRICE - Affectant la FEMME D'AGE MOYEN - De CAUSE INCONNUE - Lié à une REPONSE AUTO-IMMUNE SUR UN TERRAIN GENETIQUE PREDISPOSE - Souvent purement ARTICULAIRE A LA PHASE INITIALE, elle peut évoluer VERS UNE ATTEINTE SYSTEMIQUE • Epidémiologie : <ul style="list-style-type: none"> - Rhumatisme inflammatoire chronique LE PLUS FREQUENT (0.5 à 1% de la population) - Considéré comme la maladie de système la plus fréquente • Le diagnostic précoce est impératif afin de : <ul style="list-style-type: none"> - TRAITER rapidement - PRESERVER LES ARTICULATIONS DES DESTRUCTIONS ostéo-cartilagineuses, de la capsule, des ligaments et des tendons de voisinage qui sont irréversibles
ETIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • L'étiologie précise n'est pas connue • La survenue est MULTIFACTORIELLE : <ul style="list-style-type: none"> - TERRAIN GENETIQUE PREDISPOSE (HLA DR4 – DRB1 localisé sur le chromosome 6) - STIMULATION ANTIGENIQUE : <ul style="list-style-type: none"> x Endogène x Exogène
PHYSIOPATHOLOGIE	<p>La réaction immune de la PR est médiée par les lymphocytes T4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • STIMULATION DES LYMPHOCYTES B et PRODUCTION D'AUTO-AC : <ul style="list-style-type: none"> - Facteurs rhumatoïdes et AC anti-peptides citrullinés (AC anti-CPP) • PRODUCTION DE FACTEURS DE CROISSANCE ET D'ANGIOGENESE <ul style="list-style-type: none"> - A l'origine du pannus synovial et de la synovite rhumatoïde • PRODUCTION DE CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES : <ul style="list-style-type: none"> - Interleukine-1 (IL-1), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukine-6 (IL-6) - A l'origine de la destruction cartilagineuse et osseuse
POINTS D'APPEL CLINIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • FEMME 45 ANS • Atteinte articulaire : <ul style="list-style-type: none"> - PROGRESSIVE - EXTENSIVE - FIXE - BILATERALE, SYMETRIQUE - INFLAMMATOIRE • Atteinte des MAINS : <ul style="list-style-type: none"> - IPP, MCP - IPD respectées • Douleur, gonflement, chaleur, raideur • PAS de rougeur

C EXAMEN CLINIQUE

1 PHASE DE DEBUT		
INTERROGATOIRE	DOULEUR ET RAIDEUR	<ul style="list-style-type: none"> • Mode d'apparition : <ul style="list-style-type: none"> - PROGRESSIF : <ul style="list-style-type: none"> × Mono-arthrite évoluant quelques mois avant d'atteindre d'autres articulations × Evolue après quelques années vers une PR - EXTENSIF • Horaire INFLAMMATOIRE : <ul style="list-style-type: none"> - Réveil dans la seconde partie de la nuit (apprécier la durée du dérouillage matinal) • Topographie FIXE : <ul style="list-style-type: none"> - Interphalangiennes proximales (IPP) - Métacarpo-phalangiennes (MCP) - RESPECT des interphalangiennes distales (IPD) • CARACTERISTIQUES LOCALES : <ul style="list-style-type: none"> - BILATERALES et SYMETRIQUES - Douleur, gonflement, chaleur, raideur - PAS de rougeur
	SIGNES GENERAUX	<ul style="list-style-type: none"> • Altération de l'état général discrète • Fébricule
	ATCD FAMILIAUX	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent familial rhumatismal
EXAMEN CLINIQUE	ARTICULATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Douloureuses à la pression, à la mobilisation • Raides (mouvements limités) • CHAUDES, MAIS NON ROUGES • Gonflées (épaississement synovial, épanchement) : gonflement fusiforme des IPP, des MCP, des poignets, de la face dorsale de la main (ténosynovite des tendons extenseurs) : aspect des doigts en fuseau • Genou : choc rotulien par épanchement • Pas de déformation articulaire
	EXAMEN EXTRA-ARTICULAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Parfois quelques ganglions superficiels • Fébricule • RECHERCHER ATTEINTE CARDIAQUE, PULMONAIRE, NEUROLOGIQUE, OCULAIRE
EXAMENS COMPLEMENTAIRES	MORPHOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Type de radiographies : <ul style="list-style-type: none"> - Centrées sur les articulations atteintes - Systématiques : mains, poignets, bassin, avant-pieds • A ce stade CLICHES NORMAUX ou : <ul style="list-style-type: none"> - Gonflement des parties molles en regard des articulations inflammatoires : IPP, IPD, en regard des styloïdes radiales et surtout cubitales - Déminéralisation épiphysaire en bande (MCP et interphalangiennes des doigts) - Géodes sous-chondrales avec déminéralisation isolée, voire érosion latérale péri-articulaire marginale de la tête des 5^{èmes} métacarpiens et métatarsiens • Articulations touchées en premier : IPP, MCP (2 et 3^{ème} doigts), métatarso-phalangiennes, genoux, coudes, épaules • Pas d'ostéophytose, pas de densification osseuse sous-chondrale
		<ul style="list-style-type: none"> • Synovites ou ténosynovites • Erosions infra-radiologiques
	IRM ECHOGRAPHIE	

	BIOLOGIQUE	SYNDROME INFLAMMATOIRE	<ul style="list-style-type: none"> • VS élevée (parallèle à l'évolution) • Anémie inflammatoire • Hyperfibrinémie • Hyper-alpha-2-globulinémie • Hypergammaglobulinémie • CRP élevée, haptoglobine élevée • Thrombocytose • Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles
		SEROLOGIE RHUMATOÏDE	<ul style="list-style-type: none"> • Présence fréquente de FACTEURS RHUMATOÏDES A DES TAUX ÉLEVÉS : <ul style="list-style-type: none"> – Ils sont détectés soit par les méthodes classiques (tests du latex et du Waaler-Rose), soit par des méthodes plus modernes comme la néphélométrie laser – Ils sont présents dans 60% des cas au début et 70 à 85% après 1 année d'évolution – Ils représentent un élément de diagnostic, mais ils sont présents dans d'autres affections (spécificité pour la PR = 70 à 80%) • Augmentation de la sensibilité (50 à 60%) pour les ANTICORPS ANTI-CITRULLINE OU LES ANTI-PEPTIDES CITRULLINES • Les anticorps antinucléaires sont parfois présents à des taux faibles
		SIGNES NÉGATIFS	<ul style="list-style-type: none"> • NORMALITÉ DE : <ul style="list-style-type: none"> – Complément, Ac anti-DNA natif, ASLO – Uricémie, bilan rénal, bilan phosphocalcique
	PONCTION ARTICULAIRE		<ul style="list-style-type: none"> • LIQUIDE INFLAMMATOIRE, FLUIDE, CITRIN • Riche en albumine > 40 g/L • Riche en cellules > 2.000 leucocytes/mm³ à prédominance de PN neutrophiles, stériles, sans micro-cristaux • Présence de RAGOCYTES, non spécifiques (inclusions vertes dans les PN) • Pas de micro-cristaux, ni germes
	BIOPSIE SYNOVIALE		<p>Dans le cas de maladie débutant sur le mode d'une MONO-ARTHRITE CHRONIQUE, AUQUEL CAS IL FAUT ÉLIMINER UNE ARTHRITE INFECTIEUSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soit synovite aspécifique • Soit aspect caractéristique de synovite rhumatoïde : argument le plus formel en faveur du diagnostic : <ul style="list-style-type: none"> – Hypertrophie et multiplication des villosités synoviales – Hyperplasie de la couche des synoviocytes avec prolifération des cellules synoviales de surface – Infiltrat lympho-plasmocytaire périvasculaire diffus ou en nodules – Foyers de nécrose fibrinoïde en profondeur – Néo-angiogenèse avec hypervascularisation – Dépôts de fibrine en surface
	ÉVOLUTION	MODE ÉVOLUTIF	<ul style="list-style-type: none"> • POUSSEES SUCCESSIVES IMPREVISIBLES avec REMISSIONS INCOMPLÈTES : <ul style="list-style-type: none"> – Grossesse (2^{ème} et 3^{ème} trimestres) – Episode d'ictère (hépatite virale) – Paralysie (régression des signes articulaires du côté paralysé en cas d'hémiplégie) • Après plusieurs années : évolution progressive en un seul tenant • A chaque poussée : exacerbation des signes au niveau déjà atteint avec atteinte d'autres articulations

2		PHASE D'ETAT	
EXAMEN CLINIQUE	SIGNES ARTICULAIRES	CARACTERES GENERAUX	<p>Polyarthrite :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilatérale et symétrique • Souvent DESTRUCTRICE et DEFORMANTE • A prédominance DISTALE • Allongement du dérouillage matinal • Augmentation de l'épaississement synovial à la palpation • Pouvant toucher TOUTES LES ARTICULATIONS SAUF : IPD, SACRO-ILIAQUES, RACHIS DORSO-LOMBAIRE • L'ATTEINTE DES MAINS est la plus caractéristique, quasi constante après 1 an d'évolution de la maladie
		MAINS POIGNETS	<ul style="list-style-type: none"> • Mains en dos de chameau : tuméfaction IPP ET MCP (2^{ème} ET 3^{ème} DOIGTS) avec amyotrophie des interosseux, tuméfaction du poignet et saillie de la styloïde cubitale liée à une subluxation antérieure de l'articulation radiocarpienne et à une ténosynovite des tendons extenseurs • ARTHRO-SYNOVITE, prolifération synoviale → pannus synovial : aspect fusiforme des doigts (2^{ème} et 3^{ème} rayons), ténosynovite et synovite du poignet souvent responsable d'un SYNDROME DU CANAL CARPIEN • COUP DE VENT CUBITAL : doigts déviés en dehors, lié à la désaxation du carpe. Déformation fréquente et caractéristique. Association à une subluxation ou luxation des MP • Doigts déformés en lorgnette
			<ul style="list-style-type: none"> • Doigts déformés en boutonnière : rupture de l'insertion du long extenseur des doigts sur la 2^{ème} phalange : hyperflexion de l'IPP, hyperextension de l'IPD • Doigts en col de cygne : hyperextension de l'IPP, hyperflexion de l'IPD • Doigt en maillet : flexion permanente de l'IPD (rupture ou distension de l'extenseur à la base de la 3^{ème} phalange) • POUCES DEFORMES EN Z AVEC LUXATION DE LA MCP : flexion de la MCP, hyperextension de la phalange distale • SAILLIE DE LA TETE CUBITALE (mobile en touche de piano) : constatation la plus fréquente et la plus précoce (synovite de l'articulation radio-cubitale inférieure) • SIGNE DE LA « TOUCHE DE PIANO » : instabilité de la styloïde cubitale secondaire à une arthrite de la radio-cubitale inférieure • Atteinte de l'articulation RADIO-CARPIENNE : dislocation avec tendance à la subluxation antérieure du carpe et ténosynovite des extenseurs réalisant avec l'atteinte de la radio-carpienne l'aspect dit en « bosses de chameau »
		COUDES	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de l'extension complète précoce • Epanchement abondant pseudo-kystique pouvant se rompre dans l'avant-bras • <i>Valgus + flectum</i>
		EPAULES	<ul style="list-style-type: none"> • Enraidies et douloureuses • Rupture de la coiffe des rotateurs
		GENOUX (50-60%)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Valgus + flectum</i> (succède à une tuméfaction, un épanchement) mouvements anormaux possibles ; rechercher un kyste synovial poplité dû à une hernie synoviale, accompagnant l'arthrite du genou, dans le creux poplité
		PIEDS (atteinte précoce)	<ul style="list-style-type: none"> • ARTHRITE DES METATARSO-PHALANGIENNES (MTP) : TUMEFACTION DOULOUREUSE DES AVANT-PIEDS • Pied plat valgus et valgus calcanéen par destruction de la tibio-talienne et de la sous-talienne de l'arrière-pied • Affaissement de la voûte plantaire • L'avant-pied est le plus touché avec notamment un avant-pied triangulaire (coup de vent péronier), <i>hallux valgus</i>, <i>quintus varus</i> • Orteils déformés en griffe ou en marteau, les orteils sont volontiers subluxés

		HANCHE	<ul style="list-style-type: none"> Flexion, rotation externe, abduction ; les coxites ont tendance à évoluer vers la protrusion acétabulaire
		RACHIS CERVICAL	<p>Rechercher une LUXATION OU SUBLUXATION ATLOÏDO-AXOÏDIENNE (due à une arthrite atloïdo-axoïdienne) :</p> <ul style="list-style-type: none"> Ces luxations doivent être dépistées par des clichés cervicaux dynamiques de profil car elles peuvent donner lieu à une irritation voire une compression médullaire Elles doivent être recherchées quand il existe le signe de LHERMITTE (impression de décharge électrique dans les membres supérieurs à la flexion du cou)
		AUTRES LOCALISATIONS ARTICULAIRES	<ul style="list-style-type: none"> Arthrite des temporo-mandibulaires Atteinte des articulations : crico-arythénoïdienne, sterno-claviculaire, manubrio-sternale Rachis cervical (rechercher luxation atloïdo-axoïdienne)
	SIGNES EXTRA-ARTICULAIRES : LA « MALADIE RHUMATOÏDE »	SIGNES GÉNÉRAUX	<ul style="list-style-type: none"> Altération de l'état général, fébricule pendant les poussées ADENOPATHIES (axillaires, inguinales, épitrochléennes) : mobiles, peu volumineuses
		NODULES RHUMATOÏDES (20-30%) : TRÈS CARACTÉRISTIQUES	<ul style="list-style-type: none"> SOUS-CUTANES, PATHOGNOMONIQUES FERMES, INDOLORES, MOBILES, DE TAILLE VARIABLE, PEAU EN REGARD NORMALE Peuvent se développer au cours du traitement par méthotrexate Siège : en arrière de l'olécrâne, crêtes cubitales, face dorsale des doigts, genoux, tendons d'Achille, cuir chevelu, pied, région sacrée Très rarement rencontrés dans d'autres pathologies : LED, sclérodermie, connectivite mixte, maladie de Still
		TROUBLES CUTANÉS	<ul style="list-style-type: none"> Coloration vermillon de la paume des mains Syndrôme de Raynaud, amincissement cutané SYNDROME DE FELTY : RARE, ASSOCIANT SPLENOMÉGALIE ET NEUTROPÉNIE. Il se complique volontiers d'ulcères de jambe
		AMYOTROPHIE	<ul style="list-style-type: none"> Amyotrophie, contribuant à la rétraction
		TENOSYNOVITES	<ul style="list-style-type: none"> Quasi-constantes à la phase d'état, pouvant entraîner des ruptures tendineuses : <ul style="list-style-type: none"> Tendons fléchisseurs ou extenseurs Voire bursite (olécrâne, calcanéum) Kystes synoviaux, notamment poplités
		SPLENOMÉGALIE	<ul style="list-style-type: none"> Splénomégalie (5% des cas)
		RENALE	<ul style="list-style-type: none"> AMYLOSE AA SECONDAIRE Néphrotoxicité des AINS, insuffisance rénale, GEM iatrogènes GNMP/cryoglobulinémie
		CARDIAQUE	<ul style="list-style-type: none"> PERICARDITES fréquentes et asymptomatiques le plus souvent Myocardites rares, avec BAV du 1^{er} degré Endocardites, rares avec risque d'insuffisance aortique
		SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN	<ul style="list-style-type: none"> Fréquent, se manifeste par SECHERESSE OCULAIRE (XÉROPTALMIE) ET/OU BUCCALE (XÉROSTOMIE), par tarissement des sécrétions lacrymales et/ou salivaires

	PULMONAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • PLEURESIE (séro-fibrineuse) • PID (fibrose pulmonaire secondaire/PNP médicamenteuse liée au MTX) • Bronchectasies • Nodules pulmonaires • Association avec silicose (sd de Caplan-Colinet)
	VASCULARITE RHUMATOÏDE	<ul style="list-style-type: none"> • Complication grave de mauvais pronostic, due à une maladie ancienne : <ul style="list-style-type: none"> – Se manifeste par des atteintes neurologiques (POLY OU MULTINEVRITES) et cutanées (<i>livedo</i>, PURPURA, ULCERES des doigts ou des orteils, MINI INFARCTUS DIGITAUX) – Son traitement est agressif, nécessitant parfois une amputation d'un doigt ou d'un orteil pour gangrène

3

POLYARTHRITE MALIGNE

SIGNES GÉNÉRAUX	<ul style="list-style-type: none"> • FIEVRE, ASTHÉNIE ET AMAIGRISSEMENT au 1^{er} plan
VASCULARITE	<ul style="list-style-type: none"> • Cutanée surtout : <ul style="list-style-type: none"> – Purpura pétéchial – ULCÉRATIONS CUTANÉES
ATTEINTE NEUROLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Multinévrite surtout • Atteinte centrale exceptionnelle
ATTEINTE OCULAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Sclérite et épisclérite sont rares, mais de mauvais pronostic en raison du risque de scléromalacie perforante
ATTEINTE CARDIAQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopathie ischémique • Toutes les tuniques peuvent être atteintes : péricardite, endocardite, myocardite (rare)
ATTEINTE PLEURO-PULMONAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Pleurésie séro-fibrineuse • Pneumopathie dyspnéisante par alvéolite • Fibrose interstitielle • POUMON RHUMATOÏDE : images denses, diffuses, cotonneuses ou réticulo-nodulaires, « en rayons de miel » • SYNDROME DE CAPLAN-COLINET : association silicose - PR • Pneumopathie infectieuse sur terrain immunodéprimé
ATTEINTE DIGESTIVE	<ul style="list-style-type: none"> • Ischémie mésentérique, perforation intestinale (exceptionnelle)
SYNDROME DE FELTY	<ul style="list-style-type: none"> • Il associe une splénomégalie isolée et une leuconéutropénie • Il survient au cours d'une PR ancienne, érosive, nodulaire, fortement séropositive avec présence de facteurs antinucléaires • Le pronostic est défavorable en raison du RISQUE D'INFECTION

D DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

SPONDYLARTHROPATHIE	RHUMATISME PSORIASIQUE		<ul style="list-style-type: none"> • Problème diagnostique dans sa forme périphérique • Atteinte asymétrique • Atteinte des IPD et des 3 ARTICLES D'UN MEME RAYON (doigt ou orteil « en saucisse »)
	ENTERO-COLOPATHIE : CROHN, RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE		<ul style="list-style-type: none"> • Oligo-arthrite subaiguë migratrice dans 25% des cas • Les signes DIGESTIFS précèdent généralement les signes articulaires • La poussée articulaire s'accompagne le plus souvent d'une poussée digestive
	PELVISPONDYLITE RHUMATISMALE		<ul style="list-style-type: none"> • Elle débute exceptionnellement par une polyarthrite subaiguë • Atteinte axiale, talalgie, sacro-iliite • HLA B27 positif
	ARTHRITE REACTIONNELLE		<ul style="list-style-type: none"> • Infection INTESTINALE ou URETRALE précède de 2 à 3 semaines l'oligo-arthrite • Asymétrique • Enthésopathie, doigt ou orteil « en saucisse »
ARTHRITE INFECTIEUSE	MONO-ARTHRITE INFECTIEUSE	ARTHRITE TUBERCULEUSE	<ul style="list-style-type: none"> • Patient immigré ou immunodéprimé, non vacciné • Mise en évidence du BK : rare à l'examen direct, impose souvent une biopsie synoviale
		ARTHRITE SEPTIQUE A PYOGENE	<ul style="list-style-type: none"> • Arthrite aiguë, chaude et ROUGE, avec fièvre et frissons • PONCTION ARTICULAIRE, HEMOCULTURES • Risque de méconnaître un sepsis compliquant une PR connue
	OLIGO-ARTHRITE INFECTIEUSE	ENDOCARDITE	<ul style="list-style-type: none"> • Peut associer une oligo-arthrite à un FR positif • Fièvre élevée, frissons • SOUFFLE CARDIAQUE, signes cutanés, splénomégalie • ECHOGRAPHIE CARDIAQUE et HEMOCULTURES
		RHUMATISME GONOCOCCIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Sujet jeune avec oligo-arthrite et ténosynovite • Atteinte asymétrique • Fièvre élevée avec frissons, signes cutanés • ATTEINTE GENITALE, ANTECEDENTS DE MST
		MALADIE DE LYME	<ul style="list-style-type: none"> • Oligo-arthrite subaiguë des grosses articulations • MORSURE DE TIQUE • ERYTHEME CHRONIQUE MIGRANS
		INFECTIONS VIRALES	<ul style="list-style-type: none"> • Asymétrique • Diffuse • Contexte d'infection virale
CONNECTIVITE	POLYARTERITE NOUEUSE		<ul style="list-style-type: none"> • Peut évoquer une PR « maligne » devant les signes : nécrose cutanée, purpura ou l'atteinte neurologique
	SCLERODERMIE		<ul style="list-style-type: none"> • Elle peut débiter par les manifestations articulaires avec FR positif • SCLEROSE CUTANEE, dysphagie et signes respiratoires • AAN d'aspect nucléolaire, AC anti-centromères et anti-Scl70
	LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINÉ		<ul style="list-style-type: none"> • Polyarthrite aiguë chez une femme jeune • Atteintes CUTANÉES et VISCÉRALES • Leucopénie, thrombopénie, BAISSSE DU COMPLEMENT, LES AC ANTI-DNA OU ANTI-SM
	SYNDROME DE SHARP		<ul style="list-style-type: none"> • Forte positivité des AAN et des AC anti-RNP
	DERMATO-POLYMYOSITE		<ul style="list-style-type: none"> • Rarement révélée par une oligo-arthrite non destructrice • Signes cutanés et musculaires • Enzymes musculaires élevées, AC anti-PM ou anti-JO1, EMG (et biopsie musculaire)

ARTHRITE DU SUJET AGE	SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN PRIMITIF	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic difficile car un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire accompagne 30% des PR La positivité d'emploi du facteur rhumatoïde ne doit pas égarer
	PSEUDO-POLYARTHRITE RHIZOMELIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Altération importante de l'état général Syndrome inflammatoire biologique marqué
	ARTHRITES MICROCRISTALLINES	<ul style="list-style-type: none"> Mode aigu le plus souvent Chondrocalcinose : polyarthrite asymétrique, liseré calcique, cristaux de pyrophosphate de calcium Goutte : parfois poly-articulaire chez la femme, hyperuricémie, cristaux d'urates intra-articulaires
	RHUMATISME PARANEOPLASIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Contexte néoplasique
	POLYARTHRITE AIGUE ŒDEMATEUSE DU SUJET AGE (syndrome RS3PE)	<ul style="list-style-type: none"> Polyarthrite aiguë symétrique, pseudo-rhumatoïde Œdème mou des mains, péri-articulaire, peu inflammatoire mais important FR et AAN négatifs Régresse souvent en quelques mois, mais peut évoluer vers une authentique PR

ITEM 121

E TRAITEMENT

1 MODE DE TRAITEMENT		
MESURES GÉNÉRALES		<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation si formes cliniques sévères Repos lors des poussées : <ul style="list-style-type: none"> Arrêt de travail Hospitalisation Prise en charge psychosociale : <ul style="list-style-type: none"> Psychothérapie de soutien Education et information du patient (associations de malades) Prise en charge sociale : <ul style="list-style-type: none"> Exonération du ticket modérateur Prise en charge à 100% au titre de l'ALD 30
TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE		<ul style="list-style-type: none"> Anti-inflammatoires non stéroïdiens Corticothérapie Traitement local : <ul style="list-style-type: none"> Synoviorthèse Infiltration articulaire de corticoïdes
TRAITEMENT DE FOND	TYPE	<ul style="list-style-type: none"> Antipaludéens de synthèse Sulfasalazine Méthotrexate Léflunomide Anti-TNF alpha
MESURES PHYSIQUES	REEDUCATION FONCTIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> Lutte contre l'enraidissement, l'amyotrophie, les attitudes vicieuses Economie articulaire (éducation du patient)
	ORTHESE	<ul style="list-style-type: none"> Orthèses de repos, à porter la nuit, à visée préventive des déformations (mains, genoux) Orthèses de fonction au stade des destructions et des déformations (doigts, poignets)
	ERGOTHERAPIE	<ul style="list-style-type: none"> Adaptation des outils et des gestes usuels aux déformations

TRAITEMENT CHIRURGICAL	CHIRURGIE PREVENTIVE	<ul style="list-style-type: none"> • Synovectomie : <ul style="list-style-type: none"> – Chirurgicale ou arthroscopique – Elle intéresse les articulations (genou, poignet) et les tendons fléchisseurs ou extenseurs des doigts en cas de menace de rupture tendineuse • Résection osseuse de la tête cubitale : <ul style="list-style-type: none"> – Si elle menace les tendons extenseurs des doigts
	CHIRURGIE REPARATRICE	<ul style="list-style-type: none"> • Sutures tendineuses en cas de rupture tendineuse • Fixation chirurgicale d'une luxation atloïdo-axoïdienne menaçant la moelle
	CHIRURGIE PALLIATIVE	<ul style="list-style-type: none"> • Prothèse articulaire (hanche ou genou surtout) • Arthrodèse stabilisante et antalgique (cheville, poignet)
SURVEILLANCE	SURVEILLANCE CLINIQUE TRIMESTRIELLE	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation de la douleur : <ul style="list-style-type: none"> – Echelle visuelle analogique (EVA) et nombre de réveils nocturnes – Indice de Ritchie • Evaluation de l'inflammation : <ul style="list-style-type: none"> – Nombre de synovites et durée du dérouillage matinal. – Evaluation des mobilités et de la fonction (indices de Lee, de Steinbroker) • Evaluation par des scores composites : <ul style="list-style-type: none"> – Le DAS 28, « Disease Activity Score » – Le SDAI, « Simple Disease Activity Index » • Evaluation de la qualité de vie : <ul style="list-style-type: none"> – HAQ (« Health Assessment Questionnaire ») – AIMS2 (« Arthritis Impact Measurement Scales 2 »)
	SURVEILLANCE BIOLOGIQUE TRIMESTRIELLE	<ul style="list-style-type: none"> • Hémogramme, VS, CRP • La répétition du latex Waaler-Rose n'a pas d'intérêt • Surveillance biologique des effets secondaires des traitements
	SURVEILLANCE RADIOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Scores de Larsen ou de Sharp • Radiographies du rachis cervical (clichés dynamiques) tous les 2 ans

2 TYPE DE TRAITEMENT	
ANTI-INFLAMMATOIRES NONSTEROIDIENS	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques : <ul style="list-style-type: none"> – Rapidement efficaces sur les douleurs – Plus lentement sur les signes inflammatoires (1 à 2 semaines) – Pas d'effet préventif sur les destructions articulaires – A adapter aux préférences du patient, sans hésiter à utiliser une forte dose en cas de poussée • Molécules disponibles : <ul style="list-style-type: none"> – ASPIRINE : à 3 g/j, effets secondaires gastriques (hémorragies) – AINS : Voltarène®, Profénid® • Mesures associées : <ul style="list-style-type: none"> – Protection digestive : prise au milieu du repas, en association aux IPP chez le sujet âgé ou en cas d'antécédents ulcéreux – Contrôle de la pression artérielle des patients hypertendus – Contrôle du poids et de la fonction rénale chez les patients âgés, polymédicamentés, en évitant l'association aux diurétiques et aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion

CORTICOTHERAPIE	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques : <ul style="list-style-type: none"> - Efficace sur les douleurs et la raideur - Pas d'effet préventif sur les destructions articulaires • Molécules disponibles : <ul style="list-style-type: none"> - PREDNISONNE PER OS : <ul style="list-style-type: none"> × A dose adaptée à l'évolution clinique et biologique (VS, CRP) × En association, parfois, aux AINS dans les formes très inflammatoires (risque digestif accru) × Avec réduction progressive de la dose pour éviter le risque d'insuffisance surrénale lors de stress physiques ou psychiques - METHYLPREDNISOLONE EN BOLUS IV : <ul style="list-style-type: none"> × A réaliser durant 3 jours de suite × Dans les formes avec ATTEINTE VISCERALE (vascularite) et lors des POUSSEES TRES INFLAMMATOIRES en ATTENDANT L'EFFICACITE DU TRAITEMENT DE FOND × Après éviction d'un foyer infectieux et sous contrôle de la pression artérielle, de l'équilibre ionique (kaliémie) et du scope (absence de trouble du rythme et de la conduction) • MESURES ASSOCIEES : cf. question
TRAITEMENT ANALGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques : <ul style="list-style-type: none"> - Efficace sur les douleurs - Utile en association • Molécules disponibles : <ul style="list-style-type: none"> - Paracétamol seul ou associé à la codéine ou au dextropropoxyphène - Traitement morphinique de courte durée, en cas de douleurs rebelles
TRAITEMENT LOCAL	<ul style="list-style-type: none"> • Indications : <ul style="list-style-type: none"> - Un traitement local est utile QUAND 1 OU 2 ARTICULATIONS RESTENT INFLAMMATOIRES - Il faut consigner dans le CARNET de suivi le siège et le nombre de traitements locaux réalisés • INFILTRATION : <ul style="list-style-type: none"> - Infiltration intra-articulaire d'un corticoïde (Hydrocortancyl®, Altim®, Diprostène®), sans dépasser 3 injections par an et par articulation • SYNOVIORTHESE : <ul style="list-style-type: none"> - Synoviorthèse à la triamcinolone (Hexatrione®) ou synoviorthèse isotopique (yttrium, rhénium ou erbium) en cas d'échec ou de récidive
ANTIPALUDEENS DE SYNTHÈSE	<ul style="list-style-type: none"> • Indications : <ul style="list-style-type: none"> - PR INCERTAINE, DE PR DEBUTANTE OU MODEREE • HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUENIL®), cp. 200 mg) <ul style="list-style-type: none"> - 2 à 3 cp/j (sans dépasser 4 à 6 mg/kg/j) • Contre-indications : <ul style="list-style-type: none"> - Allergie aux dérivés de la chloroquine - Rétinopathie • Effets secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Rétinopathie, irréversible ; dépôts cornéens, réversibles - Eruption cutanée, troubles de la pigmentation ; neuromyopathie ; troubles digestifs ; neutropénie • Surveillance : <ul style="list-style-type: none"> - Examen ophtalmologique annuel : acuité visuelle, vision des couleurs, électro-oculogramme et électro-rétinogramme • Délai d'action : <ul style="list-style-type: none"> - Il est très long (3 à 4 mois) avec un effet « plateau » à 6 mois

METHOTREXATE	<ul style="list-style-type: none"> • Indications : <ul style="list-style-type: none"> – TRAITEMENT LE PLUS UTILISE EN 1^{ère} INTENTION • NOVATREX[®] (cp. 2.5 mg) OU METHOTREXATE[®] (amp. 5 mg, en IM) <ul style="list-style-type: none"> – 7,5 mg par semaine, en augmentant progressivement la dose jusqu'à 25 mg avant de conclure à son inefficacité – En association à l'ACIDE FOLIQUE (Spéciafoline[®]) : 1 cp/j, 3 à 5 jours par semaine, les jours sans méthotrexate, pour réduire la toxicité hématologique – En association à une CONTRACEPTION ORALE, poursuivie 3 mois après l'arrêt du méthotrexate chez la femme en âge de procréer • Bilan pré-thérapeutique : <ul style="list-style-type: none"> – Hémogramme, créatinine, albumine, bilan hépatique (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, bilirubine), sérologies VHB, VHC – BETA-hCG chez la femme en âge de procréer – Radiographie du thorax et EFR chez le fumeur et le sujet âgé • Contre-indications : <ul style="list-style-type: none"> – Grossesse, allaitement – Insuffisance hépatocellulaire, cirrhose ou alcoolisme chronique – Insuffisance rénale sévère – Anémie, leucopénie, thrombopénie, pancytopenie sévère – Ulcère gastro-duodénal ou infection en évolution • Effets secondaires : <ul style="list-style-type: none"> – Cytopénie dose-dépendante : anémie macrocytaire, leucopénie, thrombopénie – Pneumopathie d'hypersensibilité : risque accru chez le sujet âgé, en cas de pathologie pulmonaire préexistante, de tabagisme – Hépatotoxicité accrue en cas d'hépatite virale, d'alcoolisme, d'agents toxiques – Troubles digestifs : stomatite, anorexie, nausée, vomissement, diarrhée – Troubles cutanéomuqueux : érythème acral, alopecie, phototoxicité, aphtose ; efflorescence de nodules rhumatoïdes (doigts) – Toxicité rénale faible (sauf en cas d'associations médicamenteuses) – Tératogénicité et mutagénicité faibles • Surveillance : <ul style="list-style-type: none"> – Hémogramme, transaminases, gamma-GT et PAL, 2 fois/mois le 1^{er} mois puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois – ARRET DU TRAITEMENT SI : <ul style="list-style-type: none"> × THROMBOPENIE < 100.000/MM³ × LEUCOPENIE < 4.000/MM³ × TOUX, DYSPNEE OU FIEVRE (EDUCATION DU PATIENT) • Délai d'action : <ul style="list-style-type: none"> – Le délai d'efficacité du méthotrexate est court (4 à 6 semaines) – Le traitement choisi est poursuivi tant qu'il est bien toléré et efficace, et remplacé en cas d'inefficacité, d'intolérance ou d'échappement
LEFLUNOMIDE	<ul style="list-style-type: none"> • Indications : <ul style="list-style-type: none"> – Proches de celles du méthotrexate • ARAVA[®] (cp à 10, 20 et 100 mg) : <ul style="list-style-type: none"> – 100 mg/j en une prise pendant 3 jours puis 1 cp/j (10 ou 20 mg). – En association à une CONTRACEPTION ORALE, débutée avant le traitement et poursuivie 2 ans après son arrêt • Bilan pré-thérapeutique : <ul style="list-style-type: none"> – Contrôle de la pression artérielle – Bêta-hCG chez la femme en âge de procréer – Hémogramme, bilan hépatique

- **Contre-indications :**
 - Immunodéficience grave, allergie
 - Anémie sévère, leucopénie, thrombopénie, pancytopenie
 - Insuffisance rénale modérée à sévère ; insuffisance hépatique ; hypoprotidémie ; grossesse, refus de contraception efficace
 - **Effets secondaires :**
 - Hypertension artérielle
 - Troubles digestifs, **hépatotoxicité**
 - Troubles neuro-sensoriels
 - Eczéma et sécheresse cutanée, chute des cheveux, allergie
 - **Cytopénie dose-dépendante**
 - Risque d'infection, réactivation d'une tuberculose
 - Sa demi-vie prolongée impose un wash-out (cholestyramine, charbon activé) en cas de nécessité d'arrêt (cytolyse, hypo-albuminémie, cytopénie sévère)
 - Ils imposent la surveillance de l'**hémogramme**, des **transaminases** et de l'**albuminémie** tous les 15 jours pendant 6 mois puis tous les 2 mois
-
- **Indications :**
 - **FORMES SEVERES OU REBELLES**
 - Leur coût en limite la **prescription initiale en SERVICE HOSPITALIER**
 - **AC MONOCLONAUX ANTI-TNF ALPHA :**
 - Ils sont associés au méthotrexate dans les formes évolutives
 - **Infliximab** (Rémicade®, fl. 100 mg) : 0.3 mg/kg/j en une perfusion IV à J0 puis aux semaines 2, 6 puis toutes les 8 semaines
 - **Adalimumab** (Humira®, fl. 40 mg) : une injection de 40 mg en SC tous les 15 jours
 - **RECEPTEUR SOLUBLE AU TNF-ALPHA :**
 - Il peut s'administrer seul, sans méthotrexate
 - **Etanercept** (Enbrel®, fl. 25 et 50 mg) : une injection de 25 mg en SC 2 fois par semaine (ou de 50 mg, 1 fois par semaine)
 - **Contre-indications :**
 - **INFECTIONS SEVERES EVOLUTIVES (TUBERCULOSE)**
 - Allergie, insuffisance cardiaque sévère
 - Grossesse, allaitement
 - Néoplasies
 - Infections virales chroniques (VHB, VHC)
 - SEP
 - **Effets secondaires :**
 - Risque d'infection, tuberculeuse notamment
 - Céphalées, nausées
 - Immunogénicité, apparemment sans conséquence : jusqu'à 50% des patients traités par infliximab développent des AC humains anti-chimères ; possibilité d'AC antinucléaires
 - Lymphome (imputabilité non établie)
 - **Conduite à tenir en cas de suspicion de tuberculose :**
 - Interrogatoire (antécédents, signes cliniques)
 - Bilan systématique comprenant une radiographie pulmonaire
 - IDR à la tuberculine
 - Bi-antibiothérapie antituberculeuse (INH + rifampicine pendant 2 mois) avant la mise en route du traitement en cas d'antécédents tuberculeux non ou insuffisamment traités ou d'IDR > 5 mm

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques.
- Polyarthrite bilatérale et symétrique à tendance destructrice et déformante.
- Marqueurs biologiques particulièrement évocateurs : présence du facteur rhumatoïde et/ou présence d'anticorps anticitruline.
- Facteurs pronostiques : sévérité initiale clinique et biologique, caractère érosif d'emblée.
- Prise en charge spécialisée, précoce, individuelle et multidisciplinaire.
- Le but du traitement est d'obtenir l'indolence et l'absence de lésions structurales, donc d'éviter le handicap.
- Introduction précoce d'un traitement de fond.

Conférences de consensus - Recommandations

Année	Source	Titre
2007	HAS	Synthèse des recommandations professionnelles PR
2008	HAS	Guide ALD Polyarthrite rhumatoïde

Sujets tombés à l'ECN

Année	Contenu
	Jamais tombé

POLYRADICULONEVRITE AIGUE INFLAMMATOIRE (SYNDROME DE GUILLAIN-BARRE)



OBJECTIFS DE L'ECN

- Diagnostiquer un syndrome de Guillain-Barré.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.



MOTS CLES

- Guillain-Barré
- Miller-Fisher
- PL/EMG
- Immunoglobulines polyvalentes

Pour mieux comprendre

- La barrière hémato-encéphalique peut être franchie par les lymphocytes T activés, induisant un recrutement inflammatoire de cellules et de médiateurs de l'inflammation.
- Une démyélinisation segmentaire se crée, avec une répartition inégale le long des fibres nerveuses. Si la lésion est sévère, elle peut aller jusqu'à l'interruption de l'axone.
- La cause de l'agression immunologique est méconnue. On suspecte très fortement une origine infectieuse (*Campylobacter*, VIH et tous les virus du groupe herpès...) par un mécanisme de mimétisme moléculaire (similarités de structures entre la paroi bactérienne et les constituants des nerfs périphériques), ou par simple réaction immunitaire induite par l'infection.
- La lésion démyélinisante serait liée au passage dans les espaces endo-neuronaux d'anticorps dirigés contre certains antigènes de la myéline, non identifiés encore.

ITEM 122

A INTRODUCTION

La polyradiculonévrite aiguë ou syndrome de Guillain-Barré est une pathologie caractérisée par une inflammation au niveau du système nerveux périphérique. L'hypothèse physiopathologique retenue est celle de la mise en jeu d'effecteurs immunitaires cellulaires et humoraux contre des constituants du nerf périphérique.

L'incidence est de 1/100.000 avec un sex-ratio plus ou moins à 1, rare chez le petit enfant. Le plus souvent est retrouvé un antécédent infectieux respiratoire ou digestif (70% des cas) dans les 15 jours précédents. Plus rarement, la pathologie suit une vaccination. Elle est classiquement décrite comme une polyradiculonévrite inflammatoire aiguë avec démyélinisation segmentaire multifocale, mais de nombreuses variantes ont été plus récemment décrites.

B GENERALITES

DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • MALADIE AIGUE INFLAMMATOIRE DEMYELINISANTE DU SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE • Provoquant une DEMYELINISATION SEGMENTAIRE ET FOCALE DES RACINES ET DES NERFS avec infiltrat inflammatoire de cellules mononucléées • Survenant après : <ul style="list-style-type: none"> – Un EPISODE INFECTIEUX banal d'allure VIRALE – Une VACCINATION ou une sérothérapie
ETIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Le SYNDROME DE GUILLAIN-BARRE est une POLYRADICULONEVRITE AIGUE IDIOPATHIQUE • Aucune étiologie n'a été retrouvée • L'interrogatoire peut retrouver dans les 3 semaines qui précèdent l'installation : <ul style="list-style-type: none"> – Un EPISODE INFECTIEUX banal d'allure VIRALE : <ul style="list-style-type: none"> × Digestive : <i>Campylobacter jejuni</i> × VAS : CMV – Une VACCINATION ou une sérothérapie
DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	<ul style="list-style-type: none"> • POLYRADICULONEVRITES AIGUES SECONDAIRES : <ul style="list-style-type: none"> – Infectieuses : <ul style="list-style-type: none"> × VIH × MNI × CMV × Zona × Hépatite virale × Mycoplasme × Maladie de Lyme × Infection à <i>Campylobacter jejuni</i> – Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens – Auto-immunes : LES/sarcoïdose/vascularite nécrosante • Autres causes de polyneuropathies aiguës à prédominance motrice : <ul style="list-style-type: none"> – Porphyrie aiguë intermittente – Intoxication aiguë au thallium – Diphthérie/botulisme – Paralysie périodique • SYNDROME MEDULLAIRE : <ul style="list-style-type: none"> – Compression de la queue de cheval (asymétrique, troubles sphinctériens sévères au 1^{er} plan) • Poliomyélite antérieure aiguë
FORMES CLINIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • SYNDROME DE MILLER-FISHER : <ul style="list-style-type: none"> – Clinique : <ul style="list-style-type: none"> × Ophtalmoplégie complète × Atteinte multiple des nerfs crâniens × Ataxie proprioceptive pure × Aréflexie ostéo-tendineuse × Pas de déficit moteur – Paraclinique : <ul style="list-style-type: none"> × Dissociation albumino-cytologique au LCR × Positivité fréquente de la sérologie de <i>Campylobacter jejuni</i> × Présence d'anticorps anti-GQ 1b × Ralentissement des VCN à l'EMG – Traitement : <ul style="list-style-type: none"> × Hospitalisation en soins intensifs × Immunoglobulines intraveineuses • Formes motrices pures (15%) : <ul style="list-style-type: none"> – Atteinte fréquente des paires crâniennes – Mauvais pronostic, récupération incomplète – Anticorps anti-gangliosides (GM1, GD1a) • Formes de l'enfant • Formes subaiguës ou chroniques

C MANIFESTATIONS CLINIQUES

1		DIAGNOSTIC CLINIQUE
SIGNES POSITIFS	PHASE PRODROMIQUE	<ul style="list-style-type: none"> L'interrogatoire peut retrouver dans les 3 semaines qui précèdent l'installation : <ul style="list-style-type: none"> Un EPISODE INFECTIEUX banal d'allure VIRALE Une VACCINATION ou une SEROTHERAPIE
	PHASE INITIALE	<ul style="list-style-type: none"> PARESTHESIES DES EXTREMITES Courbatures DEFICIT MOTEUR : <ul style="list-style-type: none"> RAPIDEMENT PROGRESSIF DISTAL AU DEBUT +/- SYMETRIQUE
	PHASE D'ETAT	<ul style="list-style-type: none"> DEFICIT MOTEUR : <ul style="list-style-type: none"> BILATERAL ET SYMETRIQUE PREDOMINANT EN DISTALITE ET AUX MEMBRES INFERIEURS EXTENSION EN QUELQUES JOURS DE FAÇON ASCENDANTE : <ul style="list-style-type: none"> Aux membres supérieurs Au tronc et à la nuque Aux muscles intercostaux (avec risque d'insuffisance respiratoire aiguë) Au segment céphalique avec possible diplégie faciale (50%), paralysie vélo-pharyngée, paralysie oculomotrice (20%) Il s'accompagne : <ul style="list-style-type: none"> D'une diminution voire d'une ABOLITION DIFFUSE DES ROT D'une HYPOTONIE sans amyotrophie TROUBLES SENSITIFS DISCRETS : <ul style="list-style-type: none"> Subjectifs : douleurs spontanées ou provoquées à la pression des muscles Objectifs : discrets, surtout de la sensibilité profonde DOULEURS : rachialgies, myalgies, radiculalgies TROUBLES NEUROVEGETATIFS : <ul style="list-style-type: none"> Fréquents mais transitoires (1 à 2 semaines) : DYSAUTONOMIE Hypofonctionnement : HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE, anhydrose, atonie gastro-intestinale, iridoplégie, rétention urinaire rare, SIADH exceptionnel Hyperfonctionnement : signe de gravité car risque de mort subite, HTA, BRADYCARDIE ou TACHYCARDIE, sueurs, vasoconstriction cutanée
	PHASE DE RECUPERATION	<ul style="list-style-type: none"> Régression : <ul style="list-style-type: none"> Progressive des signes : plusieurs semaines à plusieurs mois Dans l'ordre inverse de leur installation De façon plus lente Séquelles : <ul style="list-style-type: none"> Majorité des cas : régression totale 20% DES CAS : SEQUELLES MOTRICES, SENSITIVES Au-delà de 18 mois, la récupération sera très faible
SIGNES NEGATIFS		<ul style="list-style-type: none"> PAS DE SIGNES CENTRAUX, PAS DE SIGNES PYRAMIDaux PAS DE TROUBLES SPHINCTERIENS, PAS DE NIVEAU SENSITIF PAS D'AMYOTROPHIE PAS DE SYNDROME INFECTIEUX Jamais de rechute de Guillain-Barré : toute rechute doit faire évoquer un autre diagnostic : PRN chroniques

PULMONAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Difficultés à la toux • Surinfections pulmonaires et atélectasies • DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE : <ul style="list-style-type: none"> - PAR PARALYSIE DES MUSCLES RESPIRATOIRES - SECONDAIRE AUX TROUBLES DE LA DEGLUTITION
ORL	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles de la DEGLUTITION
CARDIAQUES	<ul style="list-style-type: none"> • DYSAUTONOMIE : <ul style="list-style-type: none"> - TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE - MORT SUBITE
THROMBO-EMBOLIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Par le décubitus
IATROGENES	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement • Intubation

D

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

LISTE DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES	NEUROLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • PONCTION LOMBAIRE : <ul style="list-style-type: none"> - Analyse macroscopique - Analyse biochimique, cytologique, anatomopathologique et bactériologique • EMG DES 4 MEMBRES
	BIOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Examens biologiques standards : <ul style="list-style-type: none"> - NFS, plaquettes - VS, CRP - TP, TCA - Ionogramme sanguin, créatininémie - Glycémie, électrophorèse des protéines sériques, bilan hépatique • Sérologie Lyme • Sérologie VIH • Recherche de <i>Campylobacter</i> (sérologie)
	CARDIOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • ECG
	PNEUMOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • RADIOGRAPHIE DU THORAX • GAZ DU SANG • EFR
PONCTION LOMBAIRE		<ul style="list-style-type: none"> • DISSOCIATION ALBUMINO-CYTOLOGIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - Protéïnorachie > 0.5 g/L - Moins de 10 lymphocytes/mm³ • PEUT ETRE NORMALE : <ul style="list-style-type: none"> - Notamment si elle est très précoce - Car l'hyperprotéïnorachie est retardée (3 à 10 jours) - Il faut alors la REPETER quelques jours plus tard

ELECTRO-MYOGRAMME	<ul style="list-style-type: none"> • SIGNES DE DEMYELINISATION SEGMENTAIRE SANS SIGNES D'ATTEINTE AXONALE : <ul style="list-style-type: none"> - En stimulo-détection (conduction nerveuse) : <ul style="list-style-type: none"> x DIMINUTION DES VITESSES DE CONDUCTION MOTRICE (+/- sensitives) x BLOCS DE CONDUCTION x ALLONGEMENT DES LATENCES DISTALES PUIS PROXIMALES (ATTEINTE MYELINIQUE) x Allongement de la latence des réponses F et H - En détection (contraction musculaire) : <ul style="list-style-type: none"> x Au repos : normal (sauf atteinte axonale) x A l'effort : tracé pauvre de type simple accéléré (recrutement avec sommation temporelle)
--------------------------	--

ITEM 122

E TRAITEMENT

HOSPITALISATION	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation proche d'une réanimation • Si SIGNES DE GRAVITE* : transfert en REANIMATION
TRAITEMENT GENERAL	<ul style="list-style-type: none"> • NURSING • SOINS OCULAIRES EN CAS DE PARALYSIE FACIALE • PREVENTION DES ESCARRES si décubitus permanent • Régime hypercalorique, hyperprotidique supplémenté en vitamines B1 et B6 • ANTICOAGULATION à dose iso ou hypo-coagulante (en fonction de la possibilité ou non qu'a le patient de marcher) • KINESITHERAPIE • Si SIGNES DE GRAVITE* : <ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de l'alimentation orale - SNG - Intubation oro-trachéale - Prévention ulcère de stress - Aspirations nasopharyngées + kiné respi - Surveillance cardioscopique continue : amines vasopressives si baisse de la TA, atropine si bradycardie
TRAITEMENT SPECIFIQUE TRAITEMENT IMMUNO-MODULATEUR	<p>2 choix thérapeutiques (leur association est inutile) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECHANGES PLASMATIQUES : <ul style="list-style-type: none"> - Efficacité dans 70% des cas - Contre-indication : infection • IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES IV : <ul style="list-style-type: none"> - 0.4 g/kg, pendant 5 jours - Contre-indication : insuffisance rénale et allergies - Plus efficace si <i>Campylobacter jejuni</i>/forme axonale motrice - Plus facile à mettre en œuvre que les échanges plasmatiques <p><i>N.B. : les corticoïdes sont sans intérêt</i></p>



* SIGNES DE GRAVITE :

- Troubles de la **DEGLUTITION**
- Troubles **RESPIRATOIRES** : encombrement bronchique, dyspnée, toux improductive
- Troubles **CARDIOVASCULAIRES** par **DYSAUTONOMIE** :
 - **TENSIONNELS**
 - **TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE**

SURVEILLANCE	<ul style="list-style-type: none"> • PULMONAIRE : FONCTION VENTILATOIRE 3 X/JOUR <ul style="list-style-type: none"> – Fréquence respiratoire – Force de la toux – Contrôle volontaire de la respiration – Ampliation thoracique – Rechercher un encombrement bronchique – Surveillance par peak flow • ORL : <ul style="list-style-type: none"> – DEGLUTITION avant chaque repas • Musculaire générale : <ul style="list-style-type: none"> – TESTING MUSCULAIRE 2 X/JOUR • Cardiaque : <ul style="list-style-type: none"> – POULS, TA 1 x/4 heures – ECG quotidien • Infectieuse : <ul style="list-style-type: none"> – TEMPERATURE 2 x/jour • Rénale des effets secondaires médicamenteux : <ul style="list-style-type: none"> – DIURESE DES 24 HEURES
---------------------	--

ITEM 122

F EVOLUTION

PHASES EVOLUTIVES		Descriptif	Durée
	PHASE PRODROMIQUE	Episode infectieux banal d'allure virale Vaccination Sérothérapie	3 semaines avant les signes cliniques
	PHASE D'EXTENSION	Extension rapide et ascendante du déficit moteur	1 à 4 semaines
	PHASE DE PLATEAU	Stabilité	1 à 3 semaines
	PHASE DE RECUPERATION	Récupération lente plus ou moins complète, spontanée	Quelques semaines ou quelques mois
	RECIDIVE	Exceptionnelle	
	RECHUTES	Possibles à court, moyen et long terme	
PRONOSTIC VITAL	<ul style="list-style-type: none">• 5 à 10% de décès• Causes des décès :<ul style="list-style-type: none">– Troubles de la DEGLUTITION– INSUFFISANCE RESPIRATOIRE– TROUBLES DU RHYME CARDIAQUE PAR DYSAUTONOMIE (mort subite)– THROMBO-EMBOLIQUE et autres complications de décubitus		
PRONOSTIC FONCTIONNEL	<ul style="list-style-type: none">• Facteurs pronostiques péjoratifs :<ul style="list-style-type: none">– Atteinte axonale à l'EMG– Atteinte respiratoire– Importance de la paralysie en phase de plateau– Durée du plateau• Pronostic à long terme :<ul style="list-style-type: none">– RECUPERATION COMPLETE 80%– DEFICIT MODERE 10 à 15%– SEQUELLES INVALIDANTES 5 à 10% (déficit moteur, paresthésies, ataxie, calcifications péri-articulaires...)		

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Démyélinisation segmentaire et focale des racines et des nerfs.
- Déficit moteur distal d'évolution ascendante, bilatéral et symétrique.
- Risque pulmonaire et troubles de la déglutition, troubles cardiaques.
- PL : dissociation albumino-cytologique.
- EMG : tracés de type neurogène.
- Traitement : échanges plasmatiques ou immunoglobulines polyvalentes IV.

Conférences de consensus - Recommandations

Année	Source	Titre
2008	HAS	Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples)

Sujets tombés à l'ECN

Année	Contenu
2004	Dossier 1 : Femme jeune, paresthésies et déficit sensitivomoteur des 4 membres : évoquer un syndrome de Guillain-Barré puis reste du dossier sur une sclérose en plaques



OBJECTIFS DE L'ECN

- Diagnostiquer un psoriasis.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.



MOTS CLES

- Maladie polyfactorielle
- Rhumatisme psoriasique
- Topographie typique
- Photochimiothérapie
- Dermocorticoïdes

Pour mieux comprendre

- L'étiologie du psoriasis est multiple : génétique (système HLA), environnementale (alcool, tabac, stress...)...
- Il existe une activation lymphocytaire dans l'épiderme, dont les antigènes ne sont pas encore connus.
- Le modèle actuel : une agression ou un traumatisme de la couche cornée provoquerait une anomalie de la différenciation terminale des kératinocytes, à l'origine d'une altération de la barrière épithéliale. Cela favoriserait une contamination bactérienne et exposerait le système immunitaire à des antigènes, avec activation du système immunitaire et notamment production d'IFN par les lymphocytes NK à l'origine de la différenciation anormale des kératinocytes.

ITEM 123

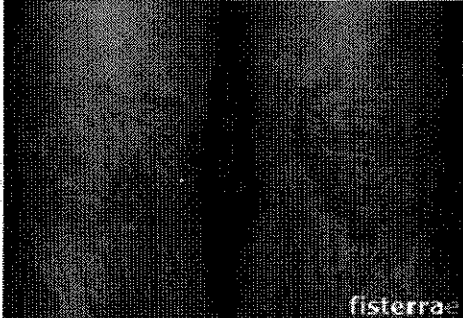
A INTRODUCTION

2% de la population serait atteints par le psoriasis, caractérisé par une dermatose érythémato-squameuse facilement identifiable par son aspect et sa topographie.

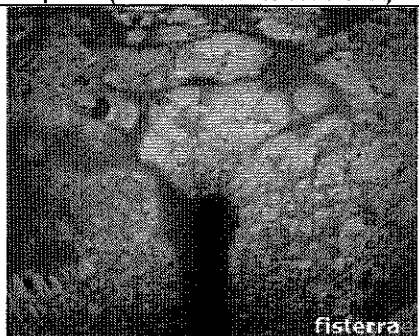
B GENERALITES

DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • AFFECTION CHRONIQUE INFLAMMATOIRE ERYTHEMATO-SQUAMEUSE fréquente • Associant une prolifération épidermique (squames) et une inflammation dermique (érythème) 	
ETIOLOGIES	<ul style="list-style-type: none"> • Généralités : <ul style="list-style-type: none"> – Cause inconnue – Evolution par POUSSEES – Il existe une composante GENETIQUE (30% de cas familiaux) • Facteurs influençant la survenue ou favorisant les poussées : <ul style="list-style-type: none"> – Hérité – Médicaments (□-bloquants - lithium - antipaludéens de synthèse - sevrage d'une corticothérapie orale - interféron - IEC - AINS) – Facteurs psychologiques – Infections bactériennes – Traumatismes cutanés • Facteurs d'aggravation : <ul style="list-style-type: none"> – Alcoolisme chronique – VIH • Facteur d'amélioration : <ul style="list-style-type: none"> – Soleil 	
DIAGNOSTIC	<ul style="list-style-type: none"> • LE DIAGNOSTIC EST CLINIQUE • L'histologie : <ul style="list-style-type: none"> – Rarement réalisée en pratique – Peut parfois être nécessaire dans les formes atypiques – Montre : <ul style="list-style-type: none"> x Papillomatose x Hyperkératose x Parakératose sèche (contenant micro-abcès à polynucléaires) x Hyperacanthose 	
DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	Eruption érythémato-squameuse en médaillon	<ul style="list-style-type: none"> • Eczéma nummulaire • Dermatophytie • Syphilis secondaire • Pityriasis rosé de Gibert
	Psoriasis inversé	<ul style="list-style-type: none"> • Intertrigos : <ul style="list-style-type: none"> – Candidose – Dermatophytie
EVOLUTION PRONOSTIC	<ul style="list-style-type: none"> • Début : <ul style="list-style-type: none"> – Survenue chez l'ADULTE JEUNE – Influence de facteurs favorisants • Evolution CHRONIQUE : <ul style="list-style-type: none"> – Par POUSSEES qui, en l'absence de traitement, ont une fréquence et une durée (quelques semaines à plusieurs mois) très variables – Généralement imprévisible, en dehors de certains facteurs déclenchants ou aggravants bien identifiés • Pronostic : <ul style="list-style-type: none"> – Le préjudice est le plus souvent d'ordre esthétique, psychologique, ou social – Mais le pronostic fonctionnel, voire vital est parfois mis en jeu par des complications graves 	

C EXAMEN CLINIQUE

1	PSORIASIS VULGAIRE
LESION ELEMENTAIRE	<p>Aspect général :</p> <ul style="list-style-type: none"> • MACULE ERYTHEMATEUSE : <ul style="list-style-type: none"> - Recouverte de SQUAMES BLANCHES - ARRONDIE - BIEN LIMITEE - NON PRURIGINEUSE le plus souvent ($\geq 50\%$) <p>Constitution :</p> <ul style="list-style-type: none"> • COUCHE SUPERFICIELLE : <ul style="list-style-type: none"> - SQUAMES SECHES \pm épaisses - Dont le grattage entraîne : <ul style="list-style-type: none"> × D'abord un BLANCHIMENT NET (SIGNE DE LA « TACHE DE BOUGIE ») × Puis l'apparition après détachement des squames de FINES GOUTTELETTES HEMORRAGIQUES (SIGNE DE LA « ROSEE SANGLANTE ») • COUCHE PROFONDE : <ul style="list-style-type: none"> - Plaque érythémateuse sous-jacente - Sèche - Rosée ou rouge - Non infiltrée - Entourée d'une zone plus claire = « halo de Woronoff »
TOPOGRAPHIE	<ul style="list-style-type: none"> • CUTANÉES : <ul style="list-style-type: none"> - FACES D'EXTENSION DES COUDES ET DES GENOUX - Sacrum - Ombilic - Conque de l'oreille • Cuir chevelu : <ul style="list-style-type: none"> - Casque squameux sans alopecie • ONGLES : <ul style="list-style-type: none"> - Destruction distale de l'ongle - Hyperkératose sous-unguéale - Dépansions punctiformes en dé à coudre • Muqueuses : <ul style="list-style-type: none"> - Langue géographique - Macules du gland 
TAILLE	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis « guttata » : petite taille, en gouttes, chez l'enfant • Psoriasis « nummulaire » : taille d'une pièce de monnaie • Psoriasis en grandes plaques ou en nappes • Psoriasis « universalis » lésions de la quasi-totalité du tégument
PHENOMENE DE KÖBNER	<ul style="list-style-type: none"> • APPARITION NON SPECIFIQUE DE LESIONS APRES TRAUMATISME

2		FORMES CLINIQUES
GRAVES	ERYTHRODERMIE PSORIASIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Signes généraux : altération de l'état général, fièvre ERYTHEME GENERALISE SANS INTERVALLE DE PEAU SAIN Facteur déclenchant : médicamenteux ou infectieux Complications : désordres hydro-électrolytiques, troubles métaboliques, surinfection, septicémie, décès
	PSORIASIS PUSTULEUX GENERALISE (DE ZUMBUSCH)	<ul style="list-style-type: none"> Début brutal, évolution par poussées, existence d'un facteur déclenchant (médicament) Signes généraux : altération de l'état général, fièvre ERYTHEME GENERALISE AVEC PUSTULES ASEPTIQUES CONFLUANT EN LARGES NAPPES Puis assèchement et desquamation scarlatiniforme Complications similaires à l'érythrodermie psoriasique
	RHUMATISME PSORIASIQUE	<ul style="list-style-type: none"> 5% des patients psoriasiques Peut parfois précéder l'atteinte cutanée (15%) ou débiter de manière concomitante à celle-ci (10%). Pas de parallélisme entre l'atteinte cutanée et articulaire Atteinte articulaire asymétrique débutant entre 40 et 50 ans 3 FORMES CLINIQUES : <ul style="list-style-type: none"> OLIGO-ARTHRITE ASYMETRIQUE POLYARTHRITE PELVISPONDYLITE PSORIASIQUE Association possible avec des ténosynovites (orteils) Signes évocateurs de l'étiologie psoriasique : <ul style="list-style-type: none"> SACRO-ILEITE Caractère PEU DESTRUCTEUR des arthrites Sérologies rhumatoïdes négatives ASYMETRIE des atteintes articulaires, atteintes des IPD DOIGTS OU ORTEILS BOUDINES (lié à une ténosynovite) Génotype HLAB27 associé

FORMES		FREQUENCE	PARTICULARITES
OLIGO-ARTHRITE ASYMETRIQUE		++++	<ul style="list-style-type: none"> Atteinte des MCP, IPP, IPD > hanches, genoux Doigts ou orteils BOUDINES
POLYARTHRITE		++	<ul style="list-style-type: none"> Atteinte des IPD SEROLOGIES RHUMATOIDES NEGATIVES PEU DESTRUCTRICE
PELVISPONDYLITE PSORIASIQUE		+	<ul style="list-style-type: none"> Tableau proche d'une spondylarthrite ankylosante primitive HLAB27 positif (60% contre 80% dans SPA)
TOPOGRAPHIE	DES PLIS OU PSORIASIS INVERSE	<ul style="list-style-type: none"> Atteinte des GRANDS PLIS : interfessiers, inguinaux, sous-mammaires PLAQUE ROUGE VIF, BIEN LIMITEE, BRILLANTE, LISSE PEU OU PAS SQUAMEUSE 	
	PALMO-PLANTAIRE	<ul style="list-style-type: none"> Atteinte bilatérale et extension progressive vers les doigts et/ou les orteils. Elle peut être : <ul style="list-style-type: none"> Non pustuleuse = plaques kératosiques Pustuleuse = plus rare, plaques à fond érythémateux couvertes de pustules aseptiques 	

	UNGUEAL	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquent : <ul style="list-style-type: none"> – Dépressions ponctuées en dé à coudre – Hyperkératose sous-unguéale – Onycholyse disto-latérale
	ATTEINTES TRES RARES	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis des muqueuses (buccales et génitales) : macules érythémateuses à contours nets et géographiques, asymptomatiques • Psoriasis du visage
ENFANT	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis du nourrisson ou psoriasis des langes • Psoriasis aigu en gouttes 	

ITEM 123


D TRAITEMENT

1		MODE DE TRAITEMENT	
MESURES GENERALES		<ul style="list-style-type: none"> • Les thérapeutiques ont une activité suspensive mais n'entraînent pas de guérison complète • EDUCATION du patient sur sa maladie et sur les facteurs déclenchants • ARRET DES TRAITEMENTS FAVORISANTS • SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE 	
TYPE DE TRAITEMENT	Traitement local	Psoriasis vulgaire, non compliqué, peu étendu	<ul style="list-style-type: none"> • KERATOLYTIQUES (décapage des squames) : vaseline salicylée • CORTICOTHERAPIE LOCALE : <ul style="list-style-type: none"> – Effet anti-prolifératif et anti-inflammatoire, vasoconstrictrice et immunosuppressive – Occlusion du pansement au niveau des paumes et plantes voire du cuir chevelu – Classe et galénique adaptées à la localisation, à l'état local (exemple : lotion sur cuir chevelu, crème dans les plis, pommade sur squames...) – Appliquée après le traitement kératolytique, 1 fois/jour jusqu'à blanchiment • Vitamine D3 locale : calcipotriol (Daivonex®) • Association calcipotriol-dermocorticoïdes (Daivobet®)
	Moyens physiques	Psoriasis étendu, échec du traitement local	<ul style="list-style-type: none"> • PHOTOCHIMIOTHERAPIE = PUVA thérapie : <ul style="list-style-type: none"> – Photosensibilisation médicamenteuse (psoralène) – Suivie d'une séance d'UVA à forte dose • UVB à spectre étroit • Cures estivales, héliothérapie, thalassothérapie
	Traitement général	Psoriasis étendu ou compliqué, échec des autres traitements	<ul style="list-style-type: none"> • Rétinoïdes : dérivés de la vitamine A = acitrétine (Soriatane) • Méthotrexate • Ciclosporine A • Autres... notamment anti-TNF (cf. Polyarthrite rhumatoïde)
		Rhumatisme psoriasique	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement symptomatique : AINS et antalgiques • Traitement étiologique : <ul style="list-style-type: none"> – Salazopirine® – Si échec : méthotrexate, anti-TNF...

SURVEILLANCE	<ul style="list-style-type: none"> • EFFICACITE et TOLERANCE du traitement • Recherche de signes évolutifs ou de COMPLICATIONS : rhumatisme psoriasique... • EFFETS SECONDAIRES des médicaments : <ul style="list-style-type: none"> - PUVathérapie/UVB : <ul style="list-style-type: none"> × Brûlure, prurit, cataracte, troubles digestifs × Elle est contre-indiquée en cas de cancer cutané - Acitrétine (Soriatane®) : <ul style="list-style-type: none"> × Mêmes effets secondaires et précautions que l'isotrétinoïne (Roaccutane®) × La contraception efficace doit être poursuivie 2 ans après l'arrêt du traitement - Méthotrexate : <ul style="list-style-type: none"> × Toxicité hépatique, pulmonaire et hématologique : rechercher des facteurs de risque de cirrhose (éthylisme, hépatite chronique...) × Surveillance NFS, BHC hebdomadaire puis mensuelle - Ciclosporine A : <ul style="list-style-type: none"> × HTA, toxicité rénale, cancers
---------------------	--

2	TYPE DE TRAITEMENT			
	CORTICOTHERAPIE LOCALE	PUVATHERAPIE UVB-THERAPIE	ACITRETINE (SORIATANE®)	METHOTREXATE
BILAN PRE-TT	<ul style="list-style-type: none"> • Examen clinique • Pas d'examens complémentaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Examen OPH • Examen dermato • β-hCG • Urée, créat • BHC 	<ul style="list-style-type: none"> • β-hCG • Urée, créat • BHC • Bilan lipidique 	<ul style="list-style-type: none"> • β-hCG • Urée, créat • BHC • NFS
CONTRE-INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Infections bactériennes (impétigo, furoncles) • Infections virales (herpès, varicelle, zona) • Infections mycosiques (candidose), parasitaires (gale) • Dermatoses fessières du nourrisson • Acné • Rosacée 	<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse • IHC, IR • Age < 12 ans • Maladie ou médicaments photosensibilisants • Cataracte • Erythrodermie • Psoriasis pustuleux généralisé 	<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse • IHC, IR • Hypervitaminose A • Association aux cyclines 	<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse • IHC, IR
EFFETS SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Infections bactériennes, candidose, aggravation d'un herpès ou d'un zona • Modifications tégumentaires : atrophie cutanée, vergetures, purpura, ecchymoses, dépigmentation, hypertrichose, acné • Retard de cicatrisation • Dermatoses « spécifiques » de la corticothérapie locale : <ul style="list-style-type: none"> - Dermite rosaceiforme du visage (femme jeune, atteinte de la région péri-orale) - Granulome périnéofessier (nourrisson, DC avec occlusion sous les langes) • Phénomène de rebond et de tachyphylaxie • Eczéma de contact rare mais possible, lié aux excipients 	<ul style="list-style-type: none"> • Digestif • Cataracte • Brûlure • Prurit • Mélanome et autres cancers cutanés épithéliaux 	<ul style="list-style-type: none"> • Tératogène • Hépatite cytolytique • Cutanéomuqueux • Hyperlipémie • Ostéo-ligamentaire • HTIC si association avec les cyclines 	<ul style="list-style-type: none"> • Tératogène • Hépatite cholestatique • Pneumopathie • Leucopénie

EN PRATIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Le choix de la classe dépend du type de lésion, de sa localisation et du terrain : <ul style="list-style-type: none"> Classe I sur la plante des pieds Classe II sur le corps Classe III ou IV sur le visage ou sur le corps d'un petit enfant Le choix de la galénique dépend du type de lésion, de sa localisation et du terrain : <ul style="list-style-type: none"> Crème sur lésion suintante, pommade sur lésion sèche Pansement occlusif optionnel si lésions au niveau des paumes et des plantes La quantité à appliquer dépend de la dermatose et de la surface corporelle (compter minimum 15 g pour un corps adulte entier) : <ul style="list-style-type: none"> Compter les tubes, noter la quantité (en grammes) utilisée Décroissance progressive des doses (diminue le risque de rebond à l'arrêt) 	<ul style="list-style-type: none"> Prise d'un photo-sensibilisant 2 heures avant : Psoralène® Port de lunettes protectrices Séances plus rapprochées au début : 3/sem puis 1/sem 	<ul style="list-style-type: none"> Contraception à débiter 1 mois avant le traitement, à prolonger 2 ans après la fin du traitement β-hCG à contrôler à chaque prescription 	<ul style="list-style-type: none"> Contraception à mettre en place 1 prise/semaine à dose progressivement croissante en alternance avec l'acide folinique

SYNTHESE ET MOTS CLES		
<ul style="list-style-type: none"> Dermatose érythémato-squameuse chronique fréquente. Localisations caractéristiques : coudes, genoux, région lombo-sacrée, cuir chevelu, ongles. Formes graves : érythrodermie, rhumatisme psoriasique, psoriasis pustuleux. Traitement : local, voire photothérapie dans les formes étendues. Attention aux rétinoïdes de synthèse chez la femme en âge de procréer (contraception obligatoire). 		

Conférences de consensus – Recommandations		
Année	Source	Titre
2008	HAS	Guide ALD n°27 : spondylarthrites sévères

Sujets tombés à l'ECN	
Année	Contenu
2011	Dossier 3 – Diagnostic, traitement et complications du psoriasis

SARCOIDOSE

Item
124Module 8
Partie I

Chapitre 14



OBJECTIFS DE L'ECN

- Diagnostiquer une sarcoïdose.



MOTS CLES

- Granulome épithélioïde sans nécrose caséeuse
- Syndrome de Lofgren
- ECAT
- Alvéolite lymphocytaire

Pour mieux comprendre

- Granulome : processus dynamique résultant d'une réaction immunitaire cellulaire spécifique dirigée contre un antigène inconnu. Action essentielle des lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigènes (monocytes et macrophages qui se différencient en cellules épithélioïdes et cellules géantes).
- Les granulomes peuvent rester actifs pendant un temps variable, puis régresser sans séquelle ou en laissant une cicatrice fibreuse inconstante.
- Il existe une prédisposition génétique (HLA) et une influence environnementale probable.
- L'étiologie est inconnue, mais différentes hypothèses sont proposées, notamment les causes infectieuses (mycobactéries, virus du groupe herpès, propionibactéries...).

ITEM 124

A INTRODUCTION

La sarcoïdose est une maladie multi-systémique caractérisée par une infiltration granulomateuse des organes cibles, dont l'étiologie est inconnue. Le diagnostic se fait donc sur un faisceau d'arguments cliniques (atteinte pulmonaire, syndrome de Lofgren), paracliniques (scanner thoracique, EFR, LBA) et histologiques associés, à l'exclusion des autres causes de granulomatoses connues.

ITEM 124

B GENERALITES

DEFINITION

- **MALADIE DE SYSTEME** de type **GRANULOMATOSE MULTI-SYSTEMIQUE** :
 - A expression thoracique prédominante
 - Secondaire à une réponse immunitaire :
 - × De cause inconnue
 - × Dominée par des interactions complexes entre les cellules du système des **phagocytes mononucléés (monocyte/macrophage)** et les lymphocytes
- Maladie ubiquitaire et fréquente/20-35 cas/100.000
- **LOCALISATION : PULMONAIRE ET EXTRAPULMONAIRE**

	<ul style="list-style-type: none"> Sujets atteints : <ul style="list-style-type: none"> De 20 A 40 ANS Prédominance sujets de RACE NOIRE Sex-ratio en faveur des HOMMES Evolution : <ul style="list-style-type: none"> REGRESSION SPONTANEE DU PROCESSUS AVEC OU SANS SEQUELLES MINIMES dans la majorité des cas Dans certains cas, la réaction granulomateuse détermine une REACTION FIBREUSE qui peut, chez certains sujets, avoir des CONSEQUENCES GRAVES
TERRAIN	<ul style="list-style-type: none"> Age : <ul style="list-style-type: none"> Jeune le plus souvent : 25-35 ans Chez la femme, 2^{ème} pic de fréquence entre 45 et 65 ans Ethnie : prédominance chez les noirs et les métis originaires des Caraïbes où l'on constate une sévérité particulière Facteur génétique : <ul style="list-style-type: none"> Sarcoïdoses familiales : indiscutables mais peu fréquentes (< 5%) Tabac : la plupart des patients sont non fumeurs ou fumeurs modérés
ANATOMOPATHOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> GRANULOMES AVEC CELLULES EPITHELIOIDES ET GIGANTO-CELLULAIRES SANS NECROSE CASEEUSE (différence majeure avec la tuberculose)
CYTOLOGIE LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE	<ul style="list-style-type: none"> LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE : <ul style="list-style-type: none"> ALVEOLITE LYMPHOCYTAIRE AVEC RAPPORT CD4/CD8 ELEVE

ITEM 124

C DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

GENERALITES	<ul style="list-style-type: none"> Autres GRANULOMATOSES dont les principales à évoquer sont : <ul style="list-style-type: none"> Infectieuses : tuberculose Lymphomes Inflammation : Crohn, Wegener, histiocytose X PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES
--------------------	--

1		GRANULOMATOSES
ETIOLOGIES GENERALES	INFECTIONS	<ul style="list-style-type: none"> Bactéries : <ul style="list-style-type: none"> Mycobactéries : BK, MA (mycobactéries atypiques), lèpre Autres : brucelloses, pasteurelloses, rickettsioses et fièvre Q, actinomycoses, listérioses, yersinioses, infections à chlamydia, syphilis, salmonelloses et fièvre typhoïde, nocardioses, borrélioses (maladie de Lyme), donovanoses, bartonelloses, <i>Tropheryma whippellii</i> (maladie de Whipple) Mycotiques : aspergilloses, candidoses, histoplasmoses, cryptococcoses, coccidiomycoses Parasitaires : histoplasmoses, aspergilloses, paludisme, bilharzioses, toxoplasmoses, distomatose, leishmaniose viscérale, ascaridiose, amibiase, échinococcose alvéolaire, larva migrans viscérale, pneumocystose, lamblia, coccidiomycose, cysticerose, sporotrichose... Virales : VIH, EBV, CMV, VHC, Coxsackie
	AGENTS PHYSIQUE, CHIMIQUE, MEDICAMENTS	<ul style="list-style-type: none"> Corps étrangers – silicone, paraffine/interventions chirurgicales (fils de suture, prothèses, silicone...) Particules minérales : béryllium, silice, aluminium, mercure, cuivre, zirconium... Médicaments : sulfamides, cotrimoxazole, interféron α, ampicilline, méticilline, rifampicine, spiramycine, AINS, paracétamol, furosémide, spironolactone, isoniazide, aspirine, procainamide, quinidine, méthildopa, diltiazem, carbamazépine, diphénylhydantoïne, diazépam, nitrofurantoïne, clofibrate, céstropogestatifs, allopurinol, fluoxétine...

	CONNECTIVITES	<ul style="list-style-type: none"> • Angéite granulomateuse • Maladie de Horton/Takayasu/Buerger • Maladie de Wegener/Churg et Strauss • Autres connectivites : PR, sclérodémie systémique, LES, RAA
	CANCERS	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphomes (maladie de Hodgkin/LMNH/LAI/lymphome NK, granulome malin centro-facial) • Granulomatose lymphomatoïde de Liebow • Histiocytoses malignes • Myélome • Leucémie aiguë lymphoblastique • Cancers solides (divers sièges)
	DIVERS	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoïdose/granulomatose nécrosante sarcoïdique • MICI (maladie de Crohn) • Maladie coeliaque • CBP • Histiocytose langerhansienne • Alvéolite allergique extrinsèque • SAPHO • Granulomatose septique familiale • Malakoplakie • Granulome dentaire • Granulomatose systémique idiopathique

2 PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES	
PNEUMOPATHIES CHRONIQUES CAUSES CONNUES	<ul style="list-style-type: none"> • Proliférations néoplasiques <ul style="list-style-type: none"> - Lymphangite carcinomateuse - Cancer bronchiolo-alvéolaire - Lymphomes • Œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque gauche • Infections : <ul style="list-style-type: none"> - Tuberculose miliaire - Pneumocystose • Pneumoconiose : <ul style="list-style-type: none"> - Silicose - Asbestose - Béryllose - Métaux durs • Alvéolite allergique extrinsèque = PNP d'hypersensibilité : <ul style="list-style-type: none"> - Maladie éleveurs d'oiseaux - Poumon de fermier - Autres (nombreuses causes) • PNP médicamenteuses
PNEUMOPATHIES CHRONIQUES CAUSES INCONNUES	<ul style="list-style-type: none"> • PNP infiltrantes diffuses idiopathiques = PIDI : <ul style="list-style-type: none"> - Fibrose Pulmonaire Idiopathique = FPI - PNP interstitielle non spécifique - PNP Infiltrative Desquamative = DIP (pneumonie alvéolaire à macrophages) - PNP organisée cryptogénique - PNP Interstitielle Lymphocytaire = LIP - Bronchiolite respiratoire avec PNP interstitielle • Granulomatoses : <ul style="list-style-type: none"> - Sarcoïdose - Granulomatose à cellules de Langerhans pulmonaire = histiocytose X • PID au cours de connectivites et vascularites • PID à éosinophiles (chroniques/aiguës) • Autres PID : <ul style="list-style-type: none"> - Lymphangio-léiomyomatoses - Lipoprotéinose alvéolaire - Amyloses

PNEUMOPATHIES AIGUES DOMMAGES ALVEOLAIRES DIFFUS	<ul style="list-style-type: none"> • Cédèmes pulmonaires (hémodynamique et lésionnel) • PNP infectieuses : <ul style="list-style-type: none"> - Pneumocystose - Pneumocoque - <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - <i>Chlamydia pneumoniae</i> - Tuberculose (miliaire) - Grippe - <i>Légionella pneumophila</i> - <i>Coxiella burnetii</i> - VRS • PNP médicamenteuses
---	---

ITEM 124

D EXAMEN CLINIQUE

1 DEMARCHE DIAGNOSTIQUE		
CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	<ul style="list-style-type: none"> • Découverte fortuite par une radiographie systématique • Manifestations fonctionnelles respiratoires : dyspnée, toux • Altération de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement • Une atteinte extrapulmonaire : <ul style="list-style-type: none"> - Erythème noueux - Uvéite - Atteinte cardiaque - Atteinte neurologique... 	
EXAMEN CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Souvent pauvre au moment du diagnostic : <ul style="list-style-type: none"> - Crépitants rares à l'auscultation du thorax - Splénomégalie parfois présente - Adénopathies superficielles et lésions cutanées peuvent orienter et faciliter le diagnostic (biopsie superficielle) • Recherche minutieuse de signes cliniques par organes (cf. ci-après) 	
EXAMENS COMPLEMENTAIRES	Orienter le diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> • Examens biologiques • Radiographie et scanner thoracique • GDS, EFR • Lavage broncho-alvéolaire : <ul style="list-style-type: none"> - Alvéolite lymphocytaire - Avec rapport CD4/CD8 élevé
	Affirmer le diagnostic	Preuve histologique : <ul style="list-style-type: none"> • Un maître mot : biopsier le site clinique le plus facilement accessible : privilégier les biopsies superficielles, puis les biopsies profondes en l'absence de lésions superficielles • Réalisable par : <ul style="list-style-type: none"> - BGSA : BIOPSIES DE GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES (sensibilité : 30%) - Biopsies d'adénopathies périphériques - Biopsies de sarcoïdes cutanées - Fibroscopie bronchique avec biopsies étagées - Ponction trans-bronchique (sensibilité : 60%) - Médiastinoscopie avec biopsies - PBH (si tests hépatiques anormaux, sensibilité 90%)
	Eliminer les diagnostics différentiels	<ul style="list-style-type: none"> • PBR (si atteinte rénale) montrant : <ul style="list-style-type: none"> - GRANULOMES - AVEC CELLULES EPITHELIOIDES ET GIGANTO-CELLULAIRES - SANS NECROSE CASEEUSE

	Preciser les atteintes associées extra-thoraciques	<ul style="list-style-type: none"> Examens orientés par les signes cliniques extra-thoraciques
	Apprécier la gravité	<ul style="list-style-type: none"> Signes d'activité (cf. ci-après) Signes de gravité : <ul style="list-style-type: none"> Par la localisation des atteintes Par la gravité des atteintes (fibrose pulmonaire...)

2 SIGNES CLINIQUES PAR ORGANE	
GENERAL	<ul style="list-style-type: none"> ALTERATION DE L'ETAT GENERAL FIEVRE ADENOPATHIES périphériques (uniques ou multiples) SPLENOMEGALIE
PNEUMOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Dyspnée d'effort Toux sèche persistante Crépitants des bases pulmonaires INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE PAR FIBROSE PULMONAIRE (stade ultime)
CARDIOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> BLOC AURICULO-VENTRICULAIRE (troubles de conduction graves par atteinte du faisceau de His) Myocardite sarcoïdique Péricardite Cœur pulmonaire chronique secondaire à une insuffisance respiratoire chronique
NEUROLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Manifestations centrales : <ul style="list-style-type: none"> Méningite lymphocytaire (stérile asymptomatique) PARALYSIE DES NERFS CRANIENS : VII, VIII, V Méningo-encéphalite (rare) Atteinte parenchymateuse (images pseudo-tumorales) : hypothalamo-hypophysaire/SIADH (risque HTIC) Manifestations périphériques : <ul style="list-style-type: none"> Neuropathie périphérique
OPHTALMOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> UVEITES (postérieure > antérieure) souvent asymptomatiques Neuropathie optique SYNDROME SEC
RHUMATOLOGIQUE MUSCULAIRE	<ul style="list-style-type: none"> Polyarthrite (non destructrice) Géodes à l'emporte-pièce sur carpe et phalanges Myosites
DIGESTIF	<ul style="list-style-type: none"> Hépatomégalie, CIHCS : Cholestase Intra-Hépatique Chronique Sarcoidosis Cirrhose, hypertension portale
METABOLIQUE	<ul style="list-style-type: none"> HYPERCALCEMIE
DERMATOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> ERYTHEME NOUEUX SARCOIDES : nodules rouges sous-cutanés
NEPHROLOGIQUE UROLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> NEPHROPATHIE INTERSTITIELLE LITHIASSE CALCIQUE et NEPHROCALCINOSE (secondaires à l'hypercalcémie)
ORL	<ul style="list-style-type: none"> Polypes sinusiers granulomateux Granulome trachéal, risque de sténose

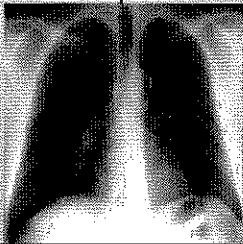
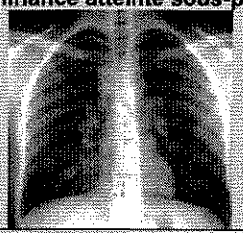
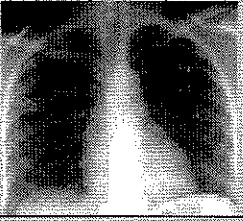

3 DIAGNOSTIC SYNDROMIQUE	
SYNDROME DE LOFGREN 4 critères :	<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Ganglions médiastinaux • Erythème noueux • Arthralgies (genoux, chevilles)
SYNDROME DE HEERFORDT	<ul style="list-style-type: none"> • Uvéite • Parotidite bilatérale avec paralysie faciale périphérique • Fièvre
SYNDROME DE MIKULICZ	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertrophie chronique bilatérale des glandes lacrymales et salivaires • Syndrome sec • Diagnostic différentiel : <ul style="list-style-type: none"> - Tuberculose - Hodgkin - Leucémie - Lupus

ITEM 124

E EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1 PNEUMOLOGIQUE	
RADIO PULMONAIRE F + P	<ul style="list-style-type: none"> • Visualise les ADENOPATHIES INTRATHORACIQUES • Précise les IMAGES PARENCHYMEUSES évocatrices : lésions MICRONODULAIRES prédominantes, distribution PERIBRONCHIQUE, POLYGONES SEPTAUX IRREGULIERS
SCANNER THORACIQUE Coupes fines	<ul style="list-style-type: none"> • Donne le DIAGNOSTIC LESIONNEL PRECIS : lésions GRANULOMATEUSES REVERSIBLES et FIBROSANTES IRREVERSIBLES • Apprécie la REPONSE THERAPEUTIQUE • Permet la recherche de COMPLICATIONS
EFR	<ul style="list-style-type: none"> • SPIROMETRIE : <ul style="list-style-type: none"> - NORMALE le plus souvent - SYNDROME RESTRICTIF par l'atteinte interstitielle - SYNDROME OBSTRUCTIF, véritable signe de gravité • GDS : <ul style="list-style-type: none"> - Normaux - Désaturation à l'effort due aux troubles de la diffusion - Hypoxie-hypocapnie si atteinte interstitielle sévère • DIMINUTION DES DLCO et DLCO/volume alvéolaire : troubles de diffusion liés à l'atteinte interstitielle
FIBROSCOPIE BRONCHIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE : <ul style="list-style-type: none"> - ALVEOLITE : hypercellularité > 150.000/mm³ - LYMPHOCYTAIRE : augmentation du % de lymphocytes - RAPPORT CD4/CD8 ELEVE - Absence de BAAR • Visualisation de granulations intrabronchiques : épaissement de la muqueuse bronchique et élevures blanchâtres • BIOPSIES ETAGEES SYSTEMATIQUES • Dosage : ECA, lysozyme, LDH

CLASSIFICATION DE L'ATTEINTE PULMONAIRE :

TYPE	DEFINITION	DESCRIPTIF	REVER-SIBILITE
0	Normale	Normale	OUI
I	Adénopathies 	Adénopathies (médiastinales symétriques non compressives)	
II	Adénopathies + PID non fibrosante (prédominance atteinte sous-pleurale) 	Adénopathies <ul style="list-style-type: none">• MICRONODULES• EPAISSISSEMENT PERI-BRONCHO-VASCULAIRE (territoires lymphatiques)• VERRE DEPOLI• CONDENSATION ALVEOLAIRE• Prédominance SOUS- PLEURALE	
III	PID non fibrosante « pure » (sans adénopathies) 	Pas d'adénopathies	
IV	Fibrose pulmonaire (rétractions) 	<ul style="list-style-type: none">• Distorsion (bronches déformées), traction, cassure• Rayons de miel territoire supérieur• Opacités linéaires• Bronchectasies kystiques• Cavitations et ses complications• Prédominance territoire supérieur et moyen	NON

2

GENERAUX

BIOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • NFS : <ul style="list-style-type: none"> - Lymphopénie (T CD4) - Thrombopénie • VS, CRP, albuminémie : <ul style="list-style-type: none"> - PAS DE SYNDROME INFLAMMATOIRE - EXCEPTE LE SYNDROME DE LOFGREN • EPS : HYPERGAMMAGLOBULINEMIE POLYCLONALE • HYPERCALCEMIE et hypercalciurie avec phosphorémie normale
------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • AUGMENTATION DE L'ACTIVITE SERIQUE DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (ECA) : <ul style="list-style-type: none"> - Sérum - Lavage broncho-alvéolaire - Liquide céphalo-rachidien • BILAN HEPATIQUE complet : <ul style="list-style-type: none"> - Cholestase • Hyperuricémie • BILAN RENAL : urée, créatininémie, protéinurie
AUTRES	<ul style="list-style-type: none"> • Examen OPHTALMOLOGIQUE systématique : <ul style="list-style-type: none"> - Uvéite - Syndrome sec • Bilan CARDIAQUE : <ul style="list-style-type: none"> - ECG SYSTEMATIQUE à la recherche d'un BAV - Exploration du faisceau de His si doute diagnostique sur des troubles de la conduction • Bilan NEUROLOGIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - TDM - IRM cérébrale (gado +)
ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE (ECA)	<ul style="list-style-type: none"> • Peut être dosée dans : SANG, LBA, LCR • Sensibilité 60% pour diagnostic de sarcoïdose • Faible spécificité, nombreux faux positifs : <ul style="list-style-type: none"> - Hyperthyroïdie - Diabète - Maladie de Gaucher - Tuberculose miliaire - Cirrhose biliaire primitive - Pneumoconiose (silicose, asbestose, béryllose) - En règle générale, la plupart des autres étiologies de granulomatoses peuvent constituer des faux positifs du taux d'ECA • Faux négatif : <ul style="list-style-type: none"> - Prise IEC - Cause génétique (polymorphisme gène de ECA)

3 CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC	
MOYENS	<ul style="list-style-type: none"> • DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - Examens de 1^{ère} intention : <ul style="list-style-type: none"> × BGSA = BIOPSIES DE GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES × Biopsies d'ADENOPATHIES PERIPHERIQUES × Biopsies de SARCOIDES CUTANÉES × FIBROSCOPIE BRONCHIQUE AVEC BIOPSIES ETAGEES - Autres examens <ul style="list-style-type: none"> × Ponction trans-bronchique × Médiastinoscopie avec biopsies × PBH (si tests hépatiques anormaux) × PBR (si atteinte rénale) • EXCEPTION FAITE DU SYNDROME DE LOFGREN QUI SUFFIT POUR POSER LE DIAGNOSTIC (= aucun examen complémentaire)
RESULTATS	<ul style="list-style-type: none"> • GRANULOMES TUBERCULOIDES • AVEC CELLULES EPITHELIOIDES ET GIGANTO-CELLULAIRES • SANS NECROSE CASEEUSE

ITEM 124

F EVOLUTION

INDICATEURS D'ACTIVITE	<ul style="list-style-type: none"> • Clinique : <ul style="list-style-type: none"> - Signes généraux - Fièvre - Atteinte d'organe • Paraclinique : <ul style="list-style-type: none"> - Biologie : <ul style="list-style-type: none"> × Augmentation de la calciurie et de la calcémie × Augmentation de l'ECA × Augmentation de l'hypergammaglobulinémie - Dégradation des EFR - Augmentation de l'alvéolite lymphocytaire au LBA - Signes paracliniques d'atteintes d'organes
EVOLUTION EN FONCTION DU STADE	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Löfgren : 90% de guérison spontanée • Stade I : 90% de guérison spontanée • Stade II : 60% de rémission à 2 ans • Stade III : 40% de rémission à 2 ans • Stade IV : 0% de rémission à 2 ans
REVERSIBILITE DES ATTEINTES PULMONAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Stades I, II, III : réversibles • Stade IV : non réversible

ITEM 124

G TRAITEMENT

PAS DE SIGNE DE GRAVITE PRONOSTIC VITAL NON ENGAGE	SYNDROME DE LOFGREN	Abstention	<ul style="list-style-type: none"> • Repos • Abstention thérapeutique • Surveillance de l'évolution
	PRONOSTIC FONCTIONNEL NON SEVERE <ul style="list-style-type: none"> • Polyarthrite, myosite • Parotidomégalie, SMG • Atteinte hépatique cholestatique • Ophtalmo : uvéite antérieure 	Abstention +/- Corticothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • +/- AINS si arthralgies invalidantes (surveillance rénale) • +/- Plaquenil® si polyarthrite • +/- Corticothérapie locale si uvéite antérieure • +/- Corticothérapie générale en fonction du pronostic fonctionnel

SIGNE DE GRAVITE PRONOSTIC ENGAGE : VITAL OU FONCTIONNEL SEVERE	PRONOSTIC VITAL ENGAGE	Corticothérapie +/- Immunosuppresseurs	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en condition : <ul style="list-style-type: none"> - Urgence, hospitalisation - Scope si trouble de la conduction - Oxygène si dyspnée
	PRONOSTIC FONCTIONNEL SEVERE <ul style="list-style-type: none"> • Pneumo : stades 2 et 3 • Cardio : trouble de la conduction, myocardite • Neuro • Ophthalmo : uvéite postérieure • Rénale • Laryngée • Hypercalcémie sévère 		<ul style="list-style-type: none"> • CORTICOTHERAPIE : <ul style="list-style-type: none"> - Traitement d'attaque de 0.5 à 1 mg/kg/j, <i>per os</i>, pour 3 mois - Mesures associées à la corticothérapie - Pas de supplémentation vitamino-calcique si hypercalcémie/hypercalciurie - Décroissance progressive jusqu'à la dose minimale efficace - Traitement prolongé pendant 12-18 mois • IMMUNOSUPPRESSEURS POUR EPARGNE CORTISONIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - MTX (\hookrightarrow contraception obligatoire et contre-indiqué si cirrhose) délai de réponse long (2-8 mois) - AZA 2 à 3 mg/kg - Anti-TNFα (formes résistantes et atteinte SNC) • MESURES SPECIFIQUES : <ul style="list-style-type: none"> - Protection oculaire si paralysie faciale - SEES si BAV • Surveillance clinique et paraclinique du traitement : <ul style="list-style-type: none"> - Efficacité (radio de thorax, ECA, EFR, ECG, ophtalmo, calcémie...) - Tolérance (corticothérapie : poids, TA, NFS, iono, glycémie...)

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Infiltration des organes atteints par des granulomes épithélioïdes sans nécrose caséuse.
- Atteinte médiastino-pulmonaire : > 90% des patients.
- Atteinte extra-thoracique : oculaires, cutanées, ganglionnaires, hépatiques.
- Syndrome de Löfgren : érythème noueux + fièvre + adénopathies médiastinales et hilaires bilatérales.
- Traitement : corticothérapie orale, en fonction du retentissement de l'atteinte pulmonaire et de certaines localisations extra-thoraciques sévères.
- Risque évolutif principal de l'atteinte pulmonaire : fibrose pulmonaire.

Conférences de consensus - Recommandations

Année	Source	Titre
-	-	Aucune conférence de consensus ou recommandations

Sujets tombés à l'ECN

Année	Contenu
-	Jamais tombé aux ECN depuis 2004

SCLEROSE EN PLAQUES

Item
125
Module 8
Partie I

Chapitre 15



OBJECTIFS DE L'ECN

- Diagnostiquer une sclérose en plaques.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours d'un malade présentant un déficit moteur progressif.



MOTS CLES

- Démyélinisation auto-immune
- Atteinte SNC
- Triade paraclinique : PL/IRM/PEV
- Corticoïdes si poussées
- Immunomodulateurs (traitement de fond)

Pour mieux comprendre

- La gaine de myéline est la cible du processus pathologique, alors que l'axone est respecté (dissociation axono-myélinique) : il en résulte la baisse de la conduction de l'influx nerveux à l'origine des signes cliniques. L'atteinte axonale peut survenir secondairement à la destruction myélinique.
- L'ensemble des zones myélinisées peut être touché dans le SNC, caractérisé par une atteinte limitée, centrée par une veinule, associant à la destruction de la myéline un oedème, une gliose et un infiltrat de cellules mononucléées.
- Il existerait une similitude antigénique entre certains agents infectieux (virus) et la myéline du SNC à l'origine d'une réaction immunitaire aboutissant à la destruction de la myéline.

ITEM 125

A GENERALITES

DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • MALADIE : <ul style="list-style-type: none"> - INFLAMMATOIRE - DEMYELINISANTE - AUTO-IMMUNE - Du SNC (CERVEAU ET MOELLE) • Caractérisée par la présence de PLAQUES DE DEMYELINISATION DISSEMINÉES DANS LA SUBSTANCE BLANCHE DU SNC • Provoquant des symptômes neurologiques divers avec généralement des REMISSIONS ET DES POUSSÉES
EPIDEMIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Epidémiologie générale : <ul style="list-style-type: none"> - Prévalence (France) : 60 à 100 cas/100.000 habitants soit environ 60.000 patients - Incidence : 2.000 nouveaux cas par an • Mode de survenue : <ul style="list-style-type: none"> - Age de début : JEUNE, entre 20 et 40 ans - Sex-ratio : nette prédominance FÉMININE (classiquement, 2 femmes pour 1 homme) - Plus fréquente dans les régions tempérées - 1^{ère} cause de HANDICAP D'ORIGINE NEUROLOGIQUE (SNC) de l'adulte jeune

FACTEURS ETIOLOGIQUES	<p>Maladie PLURI-FACTORIELLE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Susceptibilité généétique : <ul style="list-style-type: none"> - Formes familiales possibles - Rôle du HLA DR2 (60%) • Environnement : climat tempéré • Facteurs infectieux (pas de rôle étiologique direct, mais corrélation épidémiologique par possible initiation, exemple : Lyme, rougeole...) • Auto-immunité : <ul style="list-style-type: none"> - Mécanisme immuno-allergique - Anticorps anti-myéline
FACTEURS INFLUENÇANTS	<ul style="list-style-type: none"> • INFECTIONS : <ul style="list-style-type: none"> - Rôle dans l'initiation - Souvent épisode viral précédant la 1^{ère} poussée de SEP • VACCINATION : <ul style="list-style-type: none"> - Possible facteur favorisant en cours d'étude (autres exemples connus de démyélinisation, encéphalomyélites aiguës disséminées avec la vaccination contre la rage...) - Eviter une nouvelle injection : <ul style="list-style-type: none"> × Chez un patient ayant présenté une poussée après une injection antérieure × Au cours d'une poussée × En cas de fièvre - VACCIN ANTI-HEPATITE B : <ul style="list-style-type: none"> × Son influence est en cours d'évaluation × PAS DE RISQUE SI VACCINATION DANS LE JEUNE AGE × IL EST SOUHAITABLE D'EVITER CETTE VACCINATION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SEP OU AYANT DES ANTECEDENTS FAMILIAUX DE SEP • GROSSESSE : <ul style="list-style-type: none"> - Stabilise, voire améliore la pathologie - Ne modifie pas à long terme l'histoire de la maladie - Il est PREFERABLE D'ENVISAGER UNE GROSSESSE A DISTANCE DES POUSSEES • Traumatisme, interventions chirurgicales et anesthésie : <ul style="list-style-type: none"> - Pas de relation de cause à effet - La rupture de la barrière hémato-méningée, à l'occasion d'un traumatisme, pourrait entraîner une poussée • Stress : <ul style="list-style-type: none"> - Il semble exister une relation entre les chocs émotionnels et les poussées
PHYSIO-PATHOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Localisation préférentielle dans les zones les plus richement myélinisées du système nerveux central : <ul style="list-style-type: none"> - Régions péri-ventriculaires des hémisphères cérébraux - Nerfs optiques - Moelle épinière - Cervelet • 3 PHASES : <ul style="list-style-type: none"> - INFLAMMATION : infiltration lympho-plasmocytaire - PLAQUES DE DEMYELINISATION de taille variable : macrophagie de la myéline - REMYELINISATION : avec fibrose • DISSEMINATION DES POUSSEES : <ul style="list-style-type: none"> - DANS L'ESPACE : à diverses localisations de substance blanche du système nerveux central - DANS LE TEMPS
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	<ul style="list-style-type: none"> • Tumoral : <ul style="list-style-type: none"> - Lymphome cérébral - Tumeurs solides cérébrales - Myélopathies compressives tumorales • Auto-immun : <ul style="list-style-type: none"> - Neuro-lupus - Neuro-Behçet - Granulomatose centrale : sarcoïdose • Infectieux : <ul style="list-style-type: none"> - Infection : Lyme, syphilis - Infections du SNC liées au VIH (LEMP, encéphalite VIH...) - Leuco-encéphalite virale, HTLV1

- **Métabolique, toxique :**
 - Leuco-encéphalite toxique
 - Leuco-encéphalite métabolique
 - Sclérose combinée de la moelle par carence en B12
- **Autres :**
 - **ADEM Encéphalo-Myélite Aiguë Disséminée** : diagnostic différentiel principal d'une 1^{ère} poussée de maladie démyélinisante, évolution monophasique, infection ou vaccination récente
 - Myélopathies compressives : cervico-arthrosiques, angiome médullaire
 - Malformations de la charnière cervico-occipitale

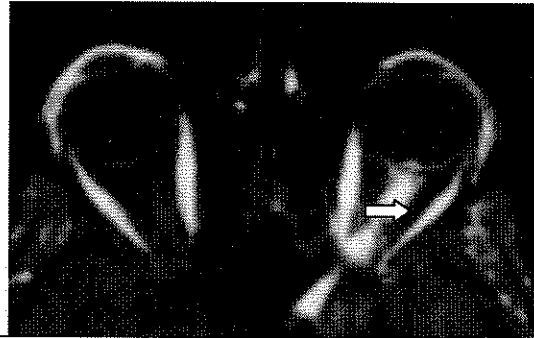
ITEM 125

B EXAMEN CLINIQUE

1 EXAMEN CLINIQUE GENERAL	
FACTEURS FAVORISANT LES POUSSÉES	<ul style="list-style-type: none"> • STRESS • CHALEUR • POST-PARTUM • EPISODE INFECTIEUX
SIGNES CLINIQUES GENERAUX	<p>Début monosymptomatique dans 50% des cas et POLYMORPHISME CLINIQUE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signes VISUELS : <ul style="list-style-type: none"> - NEVRITE OPTIQUE RETROBULBAIRE - OPHTALMOPLÉGIE INTERNUCLEAIRE, diplopie (relation noyaux III et VI controlat) • Signes moteurs : syndrome PYRAMIDAL • Troubles SENSITIFS, signe de Lhermitte (sensation de décharge électrique descendante dans la colonne et les membres provoquée par la flexion du rachis cervical : caractéristique du syndrome cordonal postérieur) • Syndrome CEREBELLEUX • Troubles GENITO-URINAIRES • Atteinte du TRONC CEREBRAL : <ul style="list-style-type: none"> - SYNDROME VESTIBULAIRE CENTRAL - Ophthalmoplégie internucléaire, diplopie (relation noyaux III et VI controlat) • PARALYSIE FACIALE PERIPHERIQUE, NEURALGIE DU V • Syndrome pseudo-bulbaire • Troubles PSYCHIATRIQUES et psychiques • TROUBLES PAROXYSTIQUES MAJORES PAR LA FIEVRE (PHENOMENE DE UHTHOFF)
ARGUMENTS DIAGNOSTIQUES MAJEURS	<ul style="list-style-type: none"> • L'âge de DEBUT des troubles ENTRE 20 ET 40 ANS • DISSEMINATION DANS LE TEMPS : existence de poussées successives spontanément régressives, diagnostic de SEP si ≥ 2 poussées • DISSEMINATION DANS L'ESPACE : caractère multifocal des lésions et des manifestations cliniques • EXCLUSION DES AUTRES DIAGNOSTICS POSSIBLES
FORMES EVOLUTIVES	<ul style="list-style-type: none"> • Forme REMITTENTE (80% débutent sur un mode rémittent) : poussées successives séparées par des périodes de rémission • Forme PROGRESSIVE D'EMBLEE (10%) : évolution continue • Forme SECONDAIREMENT PROGRESSIVE (10%) : poussées successives séparées par des périodes de rémission incomplète (aggravation progressive après chaque poussée) • Formes PROGRESSIVES REMITTENTES (< 5%) • Formes flambantes gravissimes (souvent mortelles en quelques semaines)

DIPLOPIE	ATTEINTES DUES A LA SEP : <ul style="list-style-type: none"> • ATTEINTE DU NERF MOTEUR OCULAIRE EXTERNE (VI) OU COMMUN (III) DANS LEUR TRAJET INTRA-AXIAL • OPHTALMOPLÉGIE INTERNUCLEAIRE : <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte de la bandelette longitudinale postérieure (du côté de l'atteinte du III) qui relie le noyau du III au VI controlatéral - Diplopie horizontale maximum dans le regard vers le dehors - Dans le regard latéral : <ul style="list-style-type: none"> × Défaut d'adduction de l'œil controlatéral × Nystagmus de l'œil homolatéral × Respect de la convergence ELIMINER DE PRINCIPES LES 3 URGENCES : <ul style="list-style-type: none"> • ANEVRISME CAROTIDIEN : paralysie complète du III • HTIC : céphalées, vomissements, paralysie du VI • MALADIE DE HORTON : sujet âgé, céphalées 	
	DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • INFLAMMATION DU NERF OPTIQUE DANS SA PORTION RETROBULBAIRE (en arrière de la papille)
	SIGNES D'APPELS	<ul style="list-style-type: none"> • Terrain : FEMME JEUNE • Signes fonctionnels : <ul style="list-style-type: none"> - Des DOULEURS RETROORBITAIRES et péri-orbitaires qui AUGMENTENT A LA MOBILISATION DU GLOBE OCULAIRE - Une BAISSE RAPIDE ET IMPORTANTE DE L'ACUITE VISUELLE d'un œil qui succède aux douleurs - PAS DE ROUGEUR OCULAIRE - Un TROUBLE DE LA VISION DES COULEURS
	EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • AV DIMINUEE de près et de loin • Atteinte du réflexe photomoteur : <ul style="list-style-type: none"> - SIGNE DE MARCUS GUNN : <ul style="list-style-type: none"> × Lenteur du réflexe photomoteur direct (contraction pupillaire) correspondant au déficit pupillaire afférent × CONSERVATION DU REFLEXE CONSENSUEL • FOND D'ŒIL : <ul style="list-style-type: none"> - NORMAL - Secondairement, une pâleur papillaire peut apparaître (atrophie optique séquellaire)

	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • VISION DES COULEURS : ALTEREE • CHAMP VISUEL DE GOLDMANN : SCOTOME CENTRAL OU CÆCO-CENTRAL • PEV : ALTERES, ALLONGEMENT DU TEMPS DE LATENCE • IRM ORBITAIRE ET CEREBRALE : HYPERSIGNAL DU NERF OPTIQUE
	TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • HOSPITALISATION • BOLUS DE Solu-Medrol® DE 1 G PAR VOIE INTRA VEINEUSE • 3 JOURS DE SUITE
	EVOLUTION	<ul style="list-style-type: none"> • La symptomatologie régresse habituellement en quelques semaines • Inaugurale d'une SEP dans 30-70% des cas



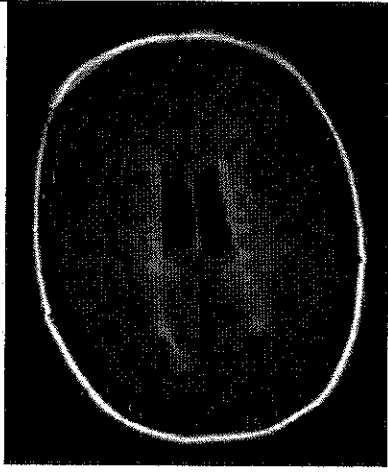
3 AUTRES SIGNES CLINIQUES	
SYNDROME PYRAMIDAL	<ul style="list-style-type: none"> • TYPE DE DEFICIT : <ul style="list-style-type: none"> - Fatigabilité à la marche d'installation progressive - DEFICIT MOTEUR CENTRAL - EXAGERATION DES REFLEXES OSTEO-TENDINEUX, abolition précoce des réflexes cutanés abdominaux - Signe de BABINSKY - SPASTICITE • LOCALISATION DU DEFICIT : <ul style="list-style-type: none"> - 2 membres inférieurs (paraparésie spastique), 1 seul membre - Hémicorps (hémiplégie) - 4 membres (tétraplégie) • INTENSITE DU DEFICIT VARIABLE : <ul style="list-style-type: none"> - Aucun déficit au repos dans les stades débutants - Claudication intermittente - L'examen clinique au repos strict peut être normal, du moins au début - Intensité modérée - Paralysie complète spastique invalidante • MODE DE SURVENUE DU DEFICIT : inopiné ou après un effort musculaire
TROUBLES SENSITIFS	<p>SIGNES SUBJECTIFS :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Topographie : membres, face, tronc, hémicorps • Type : sensations de picotements, de peau cartonnée, fourmillements, paresthésies constrictives, engourdissement • Le SIGNE DE LHERMITTE (35% des cas), non spécifique : <ul style="list-style-type: none"> - SYNDROME CORDONAL POSTERIEUR par ATTEINTE DES CORDONS POSTERIEURS DE LA MOELLE (SENSIBILITE) - Etiologies : SEP, compression postérieure de la moelle cervicale, myélopathie cervicarthrosique
SIGNE DE LHERMITTE	<p>SIGNES OBJECTIFS :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pallesthésie : diminution de la sensibilité vibratoire • Hypoesthésie pour les autres modes de sensibilité

SYNDROME CÉRIBELLEUX	<ul style="list-style-type: none"> • Lié à l'ATTEINTE DES VOIES CÉRIBELLEUSES DANS LE TRONC CÉRIBRAL et non pas du cortex cérébelleux • Fréquent lorsque la SEP est ancienne • Clinique : <ul style="list-style-type: none"> - AXIAL = STATIQUE : <ul style="list-style-type: none"> × Hypotonie × Elargissement polygone de sustentation - HÉMISPHERIQUE = CINÉTIQUE : <ul style="list-style-type: none"> × Dysmétrie × Adiadicocinésie × Hypermétrie - Une DYSARTHRIE - Un TREMBLEMENT D'ATTITUDE : <ul style="list-style-type: none"> × Déclenché par le moindre mouvement × Pouvant être très invalidant, rendant parfois l'usage des mains impossible × Perturbant le mouvement volontaire et la marche
TROUBLES GENITO-SPHINCTÉRIENS	<ul style="list-style-type: none"> • Constants dans les formes évoluées, ils sont les témoins de plaques médullaires (voies sensitives, motrices et végétatives) • Type : <ul style="list-style-type: none"> - Signes URINAIRES : miction impérieuse, pollakiurie, incontinence, rétention, complications uro-néphrologiques à type d'infections urinaires à répétition et de diverticules - Troubles SEXUELS : impuissance, frigidité - Troubles FECAUX : constipation ou incontinence • Un bilan urodynamique pourra être utilisé
TROUBLES PSYCHIATRIQUES ET PSYCHIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • TROUBLES DE L'HUMEUR : SYNDROME DÉPRESSIF • TROUBLES DU COMPORTEMENT • Répercussion sur la vie professionnelle : perte d'emploi • Handicap cognitif modéré : attention, mémoire de synthèse, fonctions exécutives

ITEM 125

C EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

	<ul style="list-style-type: none"> • IRM CÉRIBRALE SANS ET AVEC INJECTION DE GADOLINIUM • PONCTION LOMBAIRE AVEC ANALYSE DU LCR • POTENTIELS ÉVOQUÉS : MOTEURS, SOMESTHÉSQUES, VISUELS ET AUDITIFS (AUGMENTATION DU TEMPS DE LATENCE CENTRALE AVEC UNE AMPLITUDE NORMALE) • BIOLOGIE : <ul style="list-style-type: none"> - ABSENCE DE SYNDROME INFLAMMATOIRE - BILAN INFECTIEUX ET IMMUNOLOGIQUE NÉGATIF • AUTRES EXAMENS EN FONCTION DES SYMPTÔMES : <ul style="list-style-type: none"> - ENG - EXPLORATION URODYNAMIQUE - ÉCHOGRAPHIE VÉSICO-RENALE ET APPRÉCIATION DU VOLUME POST-MICTIONNEL
IRM CÉRIBRALE MÉDULLAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Type de lésions : <ul style="list-style-type: none"> - SIGNAUX ISO OU HYPO-INTENSES EN T1 - SIGNAUX HYPER-INTENSES EN T2 - PRISE DE GADOLINIUM SI LÉSIONS RÉCENTES (< 3 MOIS) • Localisation : <ul style="list-style-type: none"> - Au sein de PLUSIEURS TERRITOIRES DISCONTINUS - Avec une prédominance en PERI- VENTRICULAIRE et au niveau de la FOSSE POSTÉRIEURE - SANS EFFET DE MASSE sur les structures de voisinage - Atrophie du corps calleux • Les plaques sont visibles 2 fois/3 lors de la 1^{ère} poussée • Critères diagnostiques :

	<ul style="list-style-type: none"> - Les critères de Barkhof : diagnostic de SEP si au moins 3 des 4 critères suivants sont rencontrés : <ul style="list-style-type: none"> × 1 prise de contraste en T1 (lésion rehaussée par le gado) ou 9 lésions hyper-intenses en T2 × Au moins 1 lésion sous-tentorielle × Au moins 1 lésion juxtacorticale × Au moins 3 lésions péri-ventriculaires × <i>N.B. : une lésion médullaire peut remplacer une lésion encéphalique</i> - Les critères de McDonald 	
Critères de McDonald (nouveaux critères 2011, simplifiés par rapport à 2005)	<ul style="list-style-type: none"> • Pour le diagnostic positif de la SEP • Dissémination spatiale : présence de 2 lésions cérébrales parmi les 4 territoires suivants (en périphérie des ventricules cérébraux, cortex cérébral, atteinte sous-tentorielle, atteinte médullaire) ; la mise en évidence de ces lésions peut être définie sur le plan clinique ou par l'IRM • Dissémination temporelle : récurrence clinique ou sur l'IRM 	
PONCTION LOMBAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • HYPERPROTEINORACHIE MODEREE : généralement inférieure à 1 g/L • AUGMENTATION DE LA PROPORTION DES GAMMAGLOBULINES (taux supérieur à 20%) avec répartition OLIGO-CLONALE (synthèse intrathécale IgG) bandes oligoclonales en immunofixation ou mieux immuno-électrofocalisation • LYMPHOCYTOSE MODEREE : généralement inférieure à 50 lymphocytes/mm³ 	
POTENTIELS EVOQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Peuvent parfois révéler l'existence d'atteinte infraclinique • PEV (Potentiels Evoqués Visuels) : <ul style="list-style-type: none"> - Explorent nerf optique, chiasma et bandelettes - Allongement de la latence de l'onde P100, sans augmentation de l'amplitude • PEA (Potentiels Evoqués Auditifs) : <ul style="list-style-type: none"> - Déterminent la topographie rétro-cochléaire de la plaque - Allongement des ondes II-V et diminution de l'amplitude de l'onde V • PES (Potentiels Evoqués Somesthésiques) : <ul style="list-style-type: none"> - Déterminent la topographie de l'atteinte des voies lemniscales - Retard ou abolition de la réponse corticale P39 et N20 • PEM (Potentiels Evoqués Moteurs) : <ul style="list-style-type: none"> - Obtenus par stimulation trans-crânienne du cortex rolandique, explorant les voies motrices 	
BIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • VS, CRP : pas de syndrome inflammatoire • SERODIAGNOSTICS : VIH, EBV, VZV, maladie de Lyme • Bilan de VASCULARITE : <ul style="list-style-type: none"> - Anticorps antinucléaires, anti-DNA natif, anti-ENA, enzyme de conversion de l'angiotensine etc. 	
AUTRES	<ul style="list-style-type: none"> • ENG : <ul style="list-style-type: none"> - Peut orienter si le vertige est d'origine centrale ou périphérique • Exploration urodynamique : <ul style="list-style-type: none"> - Hyperactivité vésicale dans 70% des cas, dyssynergie vésico-sphinctérienne • Echographie vésico-rénale et appréciation du volume post-mictionnel 	

D POUR EN SAVOIR PLUS : FORMES CLINIQUES DE MALADIES DEMYELINISANTES

NEUROMYELITE OPTIQUE DE DEVIC	<ul style="list-style-type: none"> • NEUROPATHIE OPTIQUE AIGUE OU SUBAIGUE ASSOCIEE A UNE MYELOPATHIE • Critères diagnostiques : <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte de la moelle épinière et des nerfs optiques aiguë ou subaiguë, simultanée ou séparée de plusieurs mois ou années - Evolution variable - Normalité de l'IRM encéphalique - Augmentation de volume de la moelle associée à des signes de nécrose visibles en IRM
SEP DE L'ENFANT	<ul style="list-style-type: none"> • Début avant l'âge de 16 ans, prédominance féminine • Infection non spécifique précédant la 1^{ère} poussée • Symptomatologie initiale généralement monosymptomatique • Atteinte sensitive et oculaire le plus fréquemment • Evolution souvent bénigne sur un mode rémittent
SEP A REVELATION TARDIVE	<ul style="list-style-type: none"> • Début après 60 ans • Symptomatologie initiale souvent motrice • Evolution progressive • Diagnostic difficile car coexistence de pathologies fréquentes (HTA, cervicarthrose...)
SEP PSEUDO-TUMORALES	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic difficile • Dans certains cas, antécédent de vaccination récente (lien avec l'encéphalomyélite post-vaccinale ?) • Evolution souvent favorable sous corticothérapie • Biopsie cérébrale montre une démyélinisation et un infiltrat inflammatoire périvasculaire
ENCEPHALOMYELITE AIGUE DISSEMINEE	<ul style="list-style-type: none"> • Démyélinisation périvasculaire du SNC • Spontanée ou après une infection ou un vaccin viral (origine immunologique ?) • Tableau clinique sévère : atteinte neurologique disséminée à tout le névraxe, coma, crises comitiales • Evolution rapide

E EVOLUTION

FORMES EVOLUTIVES	<ul style="list-style-type: none">• Forme REMITTENTE (80% débute sur un mode rémittent) : poussées successives séparées par des périodes de rémission• Forme PROGRESSIVE D'EMBLEE (10%) : évolution continue• Forme SECONDAIREMENT PROGRESSIVE (10%) : poussées successives séparées par des périodes de rémission incomplète (aggravation progressive après chaque poussée)• Formes PROGRESSIVES REMITTENTES (< 5%)• Formes flambantes gravissimes (souvent mortelles en quelques semaines)				
	FACTEURS PRONOSTIQUES	<table><tr><td>Bon pronostic</td><td><ul style="list-style-type: none">• Forme rémittente, âge de début < 40 ans• Début par : neuropathie optique, symptômes sensitifs• 1^{ère} rémission de longue durée entre 2 poussées• Evolution bénigne durant les 5 premières années</td></tr><tr><td>Mauvais pronostic</td><td><ul style="list-style-type: none">• Forme progressive ; âge de début > 40 ans• Début par : atteinte motrice, cérébelleuse ou sphinctérienne</td></tr></table>	Bon pronostic	<ul style="list-style-type: none">• Forme rémittente, âge de début < 40 ans• Début par : neuropathie optique, symptômes sensitifs• 1^{ère} rémission de longue durée entre 2 poussées• Evolution bénigne durant les 5 premières années	Mauvais pronostic
Bon pronostic	<ul style="list-style-type: none">• Forme rémittente, âge de début < 40 ans• Début par : neuropathie optique, symptômes sensitifs• 1^{ère} rémission de longue durée entre 2 poussées• Evolution bénigne durant les 5 premières années				
Mauvais pronostic	<ul style="list-style-type: none">• Forme progressive ; âge de début > 40 ans• Début par : atteinte motrice, cérébelleuse ou sphinctérienne				

EVOLUTION GENERALE	<ul style="list-style-type: none"> Affection restant sévère avec pronostic fonctionnel réservé Evolution peu prévisible malgré l'existence de facteurs de bon et mauvais pronostic Le pronostic est fonction de la durée de l'évolution et du degré de handicap (cf. module 4)
---------------------------	---

ITEM 125

F TRAITEMENT

1 TRAITEMENT DES POUSSEES	
MISE EN CONDITION	<ul style="list-style-type: none"> HOSPITALISATION pour : <ul style="list-style-type: none"> Investigations diagnostiques Traitement des poussées sévères REPOS au lit PREVENTION DE COMPLICATIONS DE DECUBITUS
CORTICOTHERAPIE PAR VOIE INTRA VEINEUSE	<ul style="list-style-type: none"> Bilan pré-corticothérapie : <ul style="list-style-type: none"> Bilan systématique (cf.) Rechercher une infection et la traiter ECBU SYSTEMATIQUE (infections urinaires sur vessie neurologique) BOLUS DE CORTICOIDES : Solu-Médrol® 1 G/J, 3 JOURS IV MESURES ASSOCIEES (cf.) PAS DE RELAIS PER OS Effets : <ul style="list-style-type: none"> Elle raccourcit la durée et atténue la sévérité de la poussée Elle n'influence pas le pronostic ou l'évolution à long terme et ne prévient pas la survenue d'une nouvelle poussée En cas d'échec, certains proposent des échanges plasmatiques
TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Si douleur (névralgie) : Tégrétol® Traitement d'éventuels troubles sphinctériens Lutte contre la spasticité
MESURES ASSOCIEES	<ul style="list-style-type: none"> KINESITHERAPIE douce respectant les seuils de douleurs et de fatigue SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE EVITER LES BAINS CHAUDS (phénomène d'Uthoff) ARRET DE TRAVAIL
SURVEILLANCE	<ul style="list-style-type: none"> Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> EXAMENS NEUROLOGIQUES QUOTIDIENS : motricité, spasticité, ataxie TOLERANCE DES MEDICAMENTS

2 TRAITEMENT DE FOND	
TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	MESURES SOCIOPROFESSIONNELLES <ul style="list-style-type: none"> Prise en charge à 100% dans le cadre ALD Maintenir une activité professionnelle le plus longtemps possible
	HYGIENE DE VIE <ul style="list-style-type: none"> Eviter : <ul style="list-style-type: none"> Les séjours en pays chauds, les bains chauds La fatigue physique Le stress psychologique Grossesse : <ul style="list-style-type: none"> Généralement moins de poussées au cours de la grossesse Peut occasionner des poussées en <i>post-partum</i>

TRAITEMENT SPECIFIQUE	TRAITEMENT MEDICAMENTEUX	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur de type névralgique : Tégrétol® • Lutte contre SPASTICITE pyramidale : baclofène (Liorésal®) ou dantrolène (Dantrium®) • Troubles GENITO-URINAIRES : REEDUCATION VESICALE : <ul style="list-style-type: none"> - Vessie instable : anticholinergique (Ditropan®) - Rétention vésicale : α-bloquants : Xatral® - Prévention des infections urinaires : diurèse suffisante, auto-sondages en asepsie stricte, surveillance régulière ECBU avec antibiothérapie adaptée
	KINESITHERAPIE	<ul style="list-style-type: none"> • Rééducation motrice (préserver autonomie) • Lutte contre la spasticité • Rééducation vésicale
	PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE (risque relatif de suicide multiplié par 3) • Antidépresseurs
	<ul style="list-style-type: none"> • Actuellement les traitements de fond modifient l'histoire naturelle de la maladie en RALENTISSANT SON EVOLUTION, MAIS NE LA BLOQUENT PAS • Indications : <ul style="list-style-type: none"> - Forme rémittente, patient ayant fait plus de 2 poussées dans les 2 années précédentes - Formes progressives • Produit : INTERFERON β (Bêtaféron® en SC, Avonex® en IM, Rebif® en SC) : <ul style="list-style-type: none"> - Effet : baisse du nombre et de la sévérité des poussées, et baisse de l'activité IRM de la maladie - Contre-indications : grossesse, allaitement, épilepsie, dépression - Effets secondaires : dépression, syndrome pseudo-grippal • Autres : immunomodulateur, immunosuppresseurs (formes sévères) : <ul style="list-style-type: none"> - Mitoxantrone (Novantrone®) - Immunomodulateur, glatiramère (Copaxone®) - Anticorps monoclonal (sous-unité alpha-4 des intégrines), natalizumab (Tysabri®) 	

3 SURVEILLANCE		
PARACLINIQUE	CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • CONSULTATION : <ul style="list-style-type: none"> - Régulière avec évaluation des signes : <ul style="list-style-type: none"> x Neurologiques x Ophtalmologiques x Génito-urinaires x Retentissement psychique - En urgence, en cas de symptômes évoquant une poussée de SEP • EDUCATION SUR LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES • Evaluation du HANDICAP avec ECHELLES : <ul style="list-style-type: none"> - Somatiques - Qualité de vie
	BIOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance du traitement par INTERFERON β : <ul style="list-style-type: none"> - NFS, transaminases : mensuels pendant 3 mois puis trimestriels - Fonction rénale et autres selon besoin (TSH, bêta-hCG avant interféron β) • Surveillance du traitement par mitoxantrone : <ul style="list-style-type: none"> - NFS : avant puis 1 mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois pendant 5 ans - ECG et écho cardiaque avant et après le traitement - Tests fonctionnels hépatiques avec TP • Surveillance du traitement par natalizumab : <ul style="list-style-type: none"> - NFS, VS, CRP, RP - Dépister la survenue de réactions allergiques, de lymphome, d'infections opportunistes

**IMAGERIE PAR
RESONNANCE
MAGNETIQUE**

- **But :**
 - **CONFIRMER LE DIAGNOSTIC** ou le remettre en cause en fonction de l'évolution sur l'imagerie
 - **ELIMINER UNE AFFECTION ASSOCIEE** en cas de symptôme inhabituel
 - **Rechercher une LESION ACTIVE** avant un traitement immunosuppresseur (mitoxantrone)
 - **PLANIFIER LES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES**
- **Facteurs évolutifs :**
 - **CHARGE LESIONNELLE : nombre de lésions**
 - **ACTIVITE LESIONNELLE : prise de contraste en T1**, reflet de l'activité inflammatoire et non prédictive du handicap clinique, mais elle pourrait l'être de la survenue de poussée
 - **DEGRE D'ATROPHIE : hyposignal en T1**

SYNTHESE ET MOTS CLES

- Infiltration des organes atteints par des granulomes épithélioïdes sans nécrose caséeuse.
- Atteinte médiastino-pulmonaire : > 90% des patients.
- Atteinte extra-thoracique : oculaires, cutanées, ganglionnaires, hépatiques.
- Syndrome de Löfgren : érythème noueux + fièvre + adénopathies médiastinales et hilaires bilatérales.
- Traitement : corticothérapie orale, en fonction du retentissement de l'atteinte pulmonaire et de certaines localisations extra-thoracique sévères.
- Risque évolutif principal de l'atteinte pulmonaire : fibrose pulmonaire.

Conférences de consensus - Recommandations

Année	Source	Titre
-	-	Aucune conférence de consensus ou recommandations

Sujets tombés à l'ECN

Année	Contenu
-	Jamais tombé aux ECN depuis 2004

IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

Item
126
Module 8
Partie I

Chapitre 16



OBJECTIFS DE L'ECN

- Diagnostiquer une immunoglobuline monoclonale.



MOTS CLES

- Pic monoclonal
- Myélogramme
- MGUS
- Myélome multiple/Waldenström
- Amylose

Pour mieux comprendre

- Sujet sain : la synthèse des anticorps est hétérogène ou polyclonale, issue de différents clones de plasmocytes activés par la présentation d'antigènes.
- L'IgM est synthétisée en réponse primaire (lympho-plasmocytes) et les autres isotypes (IgG, A, D, E) en réponse secondaire (plasmocytes).
- Une immunoglobuline sérique (ou urinaire) monoclonale signe la présence d'un clone de lymphocytes B (lympho-plasmocyte ou plasmocyte) sécrétant une Ig de même isotype et de caractère physico-chimique unique.
- L'expansion non contrôlée d'un clone B peut provenir d'un déficit intrinsèque au lymphocyte responsable de la prolifération tumorale, de la persistance de l'activation par un antigène, ou d'un défaut de rétrocontrôle par les lymphocytes T.

ITEM 126

A INTRODUCTION

Une immunoglobuline monoclonale se caractérise par l'augmentation sélective d'une seule espèce moléculaire d'immunoglobuline sérique, causée par la prolifération d'un clone unique de lymphocytes B. Elle est constituée soit d'une seule classe de chaîne lourde et d'un seul type de chaîne légère, soit de chaînes légères isolées d'un seul type, soit, beaucoup plus rarement de fragments de chaînes lourdes d'une seule classe.

Sa présence n'est nullement synonyme de malignité et les étiologies sont multiples. Elles sont en effet retrouvées dans certains des syndromes immunoprolifératifs, les néoplasies plasmocytaires avec au 1^{er} rang, le myélome multiple, ou maladie de KAHLER, et les pathologies qui lui sont reliées, la macroglobulinémie de WALDENSTROM, les maladies des chaînes lourdes et l'amylose, enfin les gammopathies monoclonales de signification indéterminée.

B ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

1 GENERALITES		
RAPPELS SUR LES IMMUNOGLOBULINES	Synthèse	<ul style="list-style-type: none"> • PRODUCTION PAR LES LYMPHOCYTES B
	Structure	<ul style="list-style-type: none"> • CHAÎNE LOURDE : <ul style="list-style-type: none"> - Type : M, A, G, E, D - Rapport avec cellules et complément • CHAÎNE LÉGÈRE : <ul style="list-style-type: none"> - Type : λ ou κ - Site de reconnaissance de l'antigène
DEFINITION	Immuglobuline monoclonale : <ul style="list-style-type: none"> • Présence d'un TAUX ANORMALEMENT ÉLEVÉ D'IMMUNOGLOBULINES • ISSUS D'UN MÊME CLONE CELLULAIRE • Pouvant être de DIFFÉRENTS TYPES : IgM, IgA, IgG, IgE, IgD • Chacun de ces isotypes ORIENTANT VERS UNE ÉTIOLOGIE : <ul style="list-style-type: none"> - IgM : MALADIE DE WALDENSTROM, LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE - IgG, IgA, IgD, IgE : MYÉLOME MULTIPLE, POEMS, GAMMAPATHIE MONOCLONALE BÉNIGNE 	
ÉPIDÉMIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Répartition des différents isotypes : <ul style="list-style-type: none"> - IgG : 60% - IgM : 20% - IgA : 10% - Chaînes légères (s'associant en dimère : protéinurie de Bence-Jones) : 8% - IgD : 0,2% • Fréquence des pathologies avec Ig monoclonale : <ul style="list-style-type: none"> - MGUS (Monoclonal Gammopathy Undetermined Significance = Gammapathie monoclonale bénigne) : 63% - Myélome multiple : 16% - Amylose primitive AL : 9% - Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, syndrome myéloprolifératif : 8% - Maladie de Waldenström : 2% - Tumeur plasmocytaire : 2% 	

2 ÉTIOLOGIES		
MGUS		<ul style="list-style-type: none"> • MONOCLONAL GAMMAPATHY UNDETERMINATED SIGNIFICANCE : gammapathie monoclonale bénigne
HEMOPATHIES MALIGNES	PLASMOCYTAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • MYÉLOME MULTIPLE • Leucémie à plasmocytes : • POEMS : <ul style="list-style-type: none"> - Polyneuropathie - Organomégalie - Endocrinopathie - Ig monoclonale - Signes cutanés

		<ul style="list-style-type: none"> • Amylose primaire AL • Plasmocytome <ul style="list-style-type: none"> - Solitaire osseux, tumeur unique ostéolytique qui peut rester isolée ou évoluer vers un myélome diffus (50% de survie à 3 ans) - Extra-osseux
	SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS MALINS	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de WALDENSTROM : <ul style="list-style-type: none"> - Prolifération lympho-plasmocytaire médullaire - Sécrétant une IgM monoclonale, sans atteinte osseuse - Syndrome tumoral (adénopathies, hépatosplénomégalie) - Syndrome d'hyperviscosité • Lymphomes malins • Leucémie lymphoïde chronique
	MALADIE DES CHAINES LOURDES (α, μ, γ)	<ul style="list-style-type: none"> • α = alpha : <ul style="list-style-type: none"> - Adultes jeunes du bassin méditerranéen ou d'Asie - Infiltration digestive (<i>lamina propria</i> duodéno-jéjunale) pouvant évoluer vers un lymphome du grêle du MALT - Transformation possible en lymphome à grandes cellules • μ, γ : plus rares
	GAMMAPATHIES MONOCLONALES ASSOCIÉES À UNE PATHOLOGIE NON LYMPHOÏDE (diagnostic d'élimination)	<ul style="list-style-type: none"> • Infections : <ul style="list-style-type: none"> - Bactériennes (bronchite chronique, pyélonéphrites répétées) - BK - Virales : EBV, CMV, VIH, VHC (croy associée) - Maladie hépatique chronique, cirrhose • Maladie auto-immune, syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, PR, LES, PAN, thyroïdite • Déficit immunitaire primitif ou acquis • Néoplasie solide/métastases osseuses d'un cancer ostéophile (PPRST : poumon, prostate, rein, sein, thyroïde) • Ostéoporose • Maladie de Gaucher • Endocrinopathies : <ul style="list-style-type: none"> - Diabète, hyperthyroïdie, Cushing, hyperparathyroïdie - Dans le cadre d'un POEMS syndrome

3 CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE		
CLINIQUE	MYELOME	<ul style="list-style-type: none"> • Homme > 50 ans, antécédent d'exposition aux radiations ionisantes • Altération de l'état général : <ul style="list-style-type: none"> - Sans syndrome tumoral - Sans fièvre • Atteinte rhumatologique : <ul style="list-style-type: none"> - Douleurs osseuses tenaces, diffuses, d'horaire inflammatoire - Fractures pathologiques • Syndrome d'insuffisance médullaire : anémie, hémorragie, infections • Atteinte néphrologique : insuffisance rénale aiguë ou chronique, syndrome néphrotique • Atteinte neurologique : compression médullaire...
	WALDENSTROM	<ul style="list-style-type: none"> • Age moyen de 65 ans • Syndrome tumoral : adénopathies, splénomégalie • Syndrome d'insuffisance médullaire : anémie, hémorragie, infections • Syndrome d'hyperviscosité : asthénie, céphalées, acouphènes, hypo-acousie, vertiges, épistaxis, insuffisance rénale, AVC • Pas de lésions osseuses • Epanchement pleural
	AUTRES	<ul style="list-style-type: none"> • Autres signes cliniques orientant vers d'autres étiologies

BIOLOGIQUES

- Pic à l'électrophorèse des protides sériques
- VS augmentée, hyperprotidémie, hématies en rouleaux
- Hyperviscosité
- Cryo, agglutinines froides
- Spécificité de l'Ig selon son activité :
 - Anti-GR : AHA
 - Anti-myéline
 - Antiphospholipide ou anticoagulant circulant
 - Anti-IgG (facteur rhumatoïde)
 - Thrombopénie auto-immune
 - Hyperlipidémie

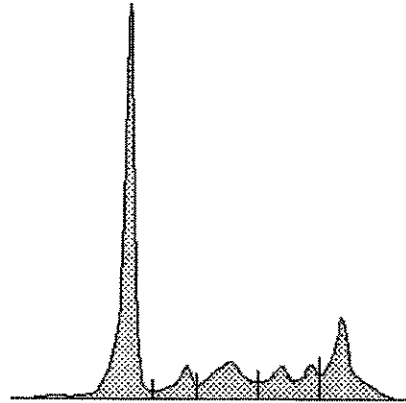
4

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

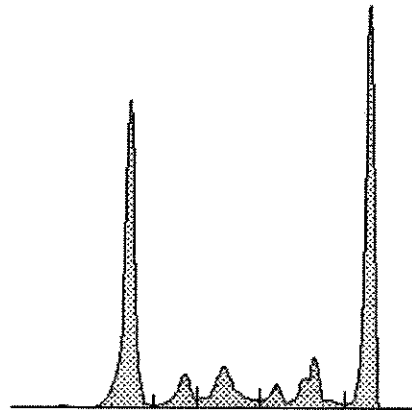
IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

ELECTROPHORESE
DES PROTEINES

• PIC MONOCLONAL



Pic monoclonal dans la zone des γ -globulines (à droite) : l'immunofixation permet d'identifier une IgM λ



Double pic monoclonal : le premier, dans la zone β , correspond aux chaînes légères λ ; le deuxième, dans la zone des γ -globulines (à droite) est constitué par l'immunoglobuline complète de type G λ

A noter : *hypogammaglobulinémie associée au pic monoclonal*

IMMUNOFIXATION

- Elle correspond à l'ancienne immuno-électrophorèse
- Elle retrouve :
 - MONOCLONALITE
 - TYPE DE L'IMMUNOGLOBULINE (CHAINES LOURDE ET LEGERE) dans :
 - x Le sang
 - x Les urines

DOSAGE PONDERAL	<ul style="list-style-type: none"> Le dosage pondéral des Ig mesure : <ul style="list-style-type: none"> LE PIC (valeur pronostique) L'EFFONDREMENT EVENTUEL DES AUTRES CLASSES
ORIENTATION ETIOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> EXAMENS A REALISER EN FONCTION DE L'ORIENTATION ETIOLOGIQUE : <ul style="list-style-type: none"> NFS MYELOGRAMME ...

ITEM 126

C PATHOLOGIES

1 MGUS (Monoclonal Gammopathy Undetermined Significance) (Gammopathie monoclonale bénigne)	
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> PRESENCE D'UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE AUCUNE MANIFESTATION CLINICO-BIOLOGIQUE de : <ul style="list-style-type: none"> MYELOME (IgG et IgA) : <ul style="list-style-type: none"> Créatinine, calcémie, hémoglobine : normales Radios osseuses (crâne, rachis dorso-lombaire, fémurs, bassin) : normales Taux Ig < 30 g/L sans baisse des autres classes Protéinurie (BJ) < 1 g/24 h Plasmocytose médullaire < 10% au myélogramme MALADIE DE WALDENSTROM (IgM) : <ul style="list-style-type: none"> IgM < 5 g/L Pas d'infiltration lymphoplasmocytaire à la BOM HEMOPATHIE MALIGNE : <ul style="list-style-type: none"> Pas de syndrome tumoral clinique AMYLOSE SUIVI EVOLUTIF SUPERIEUR A UN AN SANS LYMPHOPROLIFERATION
FREQUENCE	<ul style="list-style-type: none"> Pathologie fréquente : <ul style="list-style-type: none"> 10% des sujets sains de plus de 80 ans Plus de 50% des gammopathies monoclonales Type : <ul style="list-style-type: none"> IgG > IgA > IgM > Ig biconale > IgD Chaîne légère κ > λ
EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<ul style="list-style-type: none"> Taux IgA > 20 g/L ou IgG > 30 g/L, rechercher un myélome : <ul style="list-style-type: none"> Réaliser un myélogramme Taux IgM > 20 g/L, rechercher une maladie de Waldenström : <ul style="list-style-type: none"> Réaliser un myélogramme +/- BOM Recherche de cryoglobulinémie
PRISE EN CHARGE	<ul style="list-style-type: none"> ABSTENTION THERAPEUTIQUE EN L'ABSENCE DE MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES SURVEILLANCE : <ul style="list-style-type: none"> Car RISQUE D'EVOLUTION VERS UN MYELOME Rythme : bi-annuelle, puis annuelle en cas de stabilité pendant 2 ans : <ul style="list-style-type: none"> CLINIQUE : état général, douleurs osseuses, syndrome tumoral BIOLOGIQUE : calcémie, créatinine, NFS, EPS sans immunofixation MYELOGRAMME si le composant monoclonal est > 20 g/L pour évaluer le degré de plasmocytose et la dysmorphie des plasmocytes

2		MALADIE DE WALDENSTROM	
DEFINITION		<ul style="list-style-type: none"> • PROLIFERATION LYMPHO-PLASMOCYTAIRE B MEDULLAIRE : <ul style="list-style-type: none"> - MONOTYPIQUE MONOCLONALE - Evoluant vers des plasmocytes, SECRETANT UNE IGM • Médiane survie = 5 ans à 10 ans • Possible association avec VHC 	
EXAMEN CLINIQUE		<ul style="list-style-type: none"> • Age moyen de 65 ans • Syndrome TUMORAL : adénopathies, splénomégalie • Syndrome d'INSUFFISANCE MEDULLAIRE : anémie, hémorragie, infections • Syndrome d'HYPERVISCOSITE : asthénie, céphalées, acouphènes, hypo-acousie, vertiges, épistaxis, insuffisance rénale, AVC • PAS DE LESIONS OSSEUSES: diagnostic différentiel du myélome à IgM • Epanchement pleural 	
CRITERES DIAGNOSTIQUES		<ul style="list-style-type: none"> • IGM MONOCLONALE • INFILTRATION MEDULLAIRE PAR DES PETITS LYMPHOCYTES OU PLASMOCYTES • « INTERTRABECULAR PATTERN OF BONE MARROW INFILTRATION » 	
EXAMENS COMPLEMENTAIRES	BIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie, globules rouges en rouleaux • Cytopénie auto-immune, Coombs souvent positif • Pic monoclonal en β ou γ de type IgM <ul style="list-style-type: none"> - Avec chaîne légère κ dans 80% des cas - IgM ayant une activité d'agglutinine froide. • Immunophénotypage des lymphocytes circulants 	
	CYTOLOGIQUES / HISTOLOGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • MYELOGRAMME : <ul style="list-style-type: none"> - INFILTRAT LYMPHOIDE POLYMORPHE - Cellules LYMPHO-PLASMOCYTAIRES TRES BASOPHILES - Excès D'EOSINOPHILES ET DE MASTOCYTES • BIOPSIE OSTEO-MEDULLAIRE : <ul style="list-style-type: none"> - Infiltrat lympho-plasmocytaire > 10% - Hyper expression CD40 ligand (CD154) 	
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL		<ul style="list-style-type: none"> • MGUS • Myélome multiple à IgM : lésions osseuses lytiques • Leucémie lymphoïde chronique • Lymphome de la zone marginale splénique 	
COMPLICATIONS	ATTEINTE SYSTEMIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • NEUROPATHIE PERIPHERIQUE (> 5%) polyneuropathie symétrique par atteinte des nerfs crâniens : <ul style="list-style-type: none"> - Liée à IgM avec une activité démyélinisante (+/- anticorps anti-MAG) - Ou liée à l'hyperviscosité, cryoglobulinémie, amylose AL • VASCULARITE CRYOGLOBULINEMIE (20%) : <ul style="list-style-type: none"> - Type 1 : IgM, syndrome de Raynaud, arthralgies, purpura, ulcères cutanés, vascularite avec consommation du complément - Type 2 : IgM complexées avec des IgG polyclonales • Hémolyse, AHAI à Ac froids, thrombopathie • Atteinte rénale : dépôts IgM glomérulaires (moins fréquent que dans le myélome), protéinurie • Amylose AL : <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte pluristémique de pronostic médiocre : cœur, nerfs périphériques, reins, foie, poumons) • Autres : <ul style="list-style-type: none"> - « Schnitzler syndrome » : IgM monoclonale, lésions cutanées urticariennes, arthralgies, fièvre - Atteinte digestive, diarrhée 	

	SYNDROME D'HYPERVISCOSITE ET D'HYPERVOLEMIE	<ul style="list-style-type: none"> • LORSQUE L'IGM ATTEINT UN TAUX DE 30 G/L • Clinique : <ul style="list-style-type: none"> - ASTHENIE, CEPHALEES, ACOUPHENES, HYPO-ACOUSIE, VERTIGES, PHOSPHENES, EPISTAXIS, INSUFFISANCE RENALE, AVC - PHOSPHENES troubles de la vue : FO = veines dilatées, œdème papillaire et hémorragies rétiniennes - Anémie vraie et pseudo-anémie par hémodilution
	TRANSFORMATION MALIGNNE	<ul style="list-style-type: none"> • TRANSFORMATION possible vers une HEMOPATHIE AGRESSIVE • SYNDROME DE RICHTER pouvant survenir comme dans la leucémie lymphoïde chronique
	TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Formes ASYMPTOMATIQUES : <ul style="list-style-type: none"> - Pas de traitement - Surveillance rapprochée • SYNDROME D'HYPERVISCOSITE avec signes de gravité : échanges plasmatiques • Formes SYMPTOMATIQUES : polychimiothérapie

3 AMYLOSE (Presentation de l'ensemble de la pathologie, certaines parties étant non comprises <i>stricto sensu</i> dans le chapitre)	
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • Définition : <ul style="list-style-type: none"> - DEPOT EXTRACELLULAIRE : <ul style="list-style-type: none"> x AMORPHE ANORMAL x DE PROTEINES INSOLUBLES MODIFIEES DANS LEUR STRUCTURE (EMPILEMENT DE FEUILLETS BETA PLISSES) x Envahissant progressivement le parenchyme de l'organe atteint x MIS EN EVIDENCE PAR LA COLORATION ROUGE CONGO (dischromie vert-jaune en lumière polarisée) - Plusieurs types : <ul style="list-style-type: none"> x Deux majeurs : AL, AA x Autres : AH, ATTR, Aβ2M, AapoAI, Agel, Aβ, AprPsc, amylose endocrine, AINS • Composants protéiques communs : <ul style="list-style-type: none"> - Composant P : sérum amyloid P dans tous les dépôts amyloïdes - Protéoglycanes et mucopolysaccharides - Apolipoprotéine E (dont variant ε4 prédispose à la démence d'Alzheimer) - Facteur stimulant de la formation d'amylose (AEF pour amyloid enhancing factor) - Le principal dépôt protéique retrouvé caractérise le type d'amylose
TRANSVERSALITE CAUSES DE MALADIES INFLAMMATOIRES AVEC AMYLOSE AA	<ul style="list-style-type: none"> • Polyarthrite rhumatoïde • Infections pulmonaires chroniques récidivantes • Maladie de Crohn • Spondylarthrite ankylosante • Amylose idiopathique • Ostéomyélite chronique • Maladie périodique • Maladie de Hodgkin • Abscess récidivants • Rhumatismes psoriasiques, agammaglobulinémie, brûlures infectées, arthrite chronique juvénile

PROTEINE AMYLOÏDE	PRECURSEUR	ORGANES ATTEINTS PRÉFÉRENTIELLEMENT	SYNDROME OU TISSUS ATTEINTS	TRAITEMENT SPÉCIFIQUE
AL	Chaîne légère Ig (κ, λ)	Rein Cœur SNA Tube digestif Peau Articulations	Primitive Secondaire au myélome	Chimiothérapie conventionnelle +/- intensification par autogreffe de moelle ou de CSP
AA	(Apo) SAA	Rein Foie rate Tube digestif Cœur Surrénales FMF SNP	Secondaire (infection, inflammation chronique* FMF, tumeur, sd de Muckle et wells)	Colchicine Corticoïdes + IS (si maladie inflammatoire chronique) Transplantation rénale
POUR EN SAVOIR PLUS :				
AH	Chaîne lourde d'IgG		Isolée	
ATTR	Transthyrétine mutée Transthyrétine normale	Cœur Pancréas Articulations SNC	Héréditaire Sénile	Transplantation rénale, cardiaque, avec hépatique
Aβ2M	β2-microglobuline	Canal carpein Articulations Tendons (extenseurs)	Associée à insuffisance rénale chronique terminale	
AApoAI	Apolipoprotéine AI		Héréditaire Aortique	
AGel	Gelsoline		Héréditaire	
Aβ	Précurseur de la protéine Ab : (AbPP)		Maladie d'Alzheimer, trisomie 21, angiopathie amyloïde cérébrale, héréditaire ou sporadique	
AprP ^{Sc}	Protéine prion		Encéphalopathie spongiforme	
Amylose endocrine	AIAAP	Amyline		Ilots de Langerhans du diabète de type 2 Insulinome
	APro	Prolactine		Prolactinome Hypophyse sénile
	ACal	Pro (calcitonine)		Cancer médullaire de la thyroïde
AINS	Insuline		Iatrogénique	

EXAMEN CLINIQUE	AMYLOSE RENALE	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquent dans les amyloses secondaires • Clinique : <ul style="list-style-type: none"> - SYNDROME NEPHROTIQUE TARDIF - INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE à gros reins - PRESSION ARTERIELLE NORMALE • Histologie : <ul style="list-style-type: none"> - Lésions glomérulaires, dépôts nodulaires, sans prolifération cellulaire, parfois infiltration interstitielle, mise en évidence des lésions au rouge Congo
	AMYLOSE HEPATO-SPLENIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Cholestase minime
	AMYLOSE CARDIAQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologie : amyloses primitives • Clinique : <ul style="list-style-type: none"> - ATTEINTE MYOCARDIQUE - INSUFFISANCE CARDIAQUE GLOBALE ou adiasstolie • Paraclinique : <ul style="list-style-type: none"> - ECG : bas voltage, troubles du rythme, pseudo- nécrose - ETT : épaississement des parois ventriculaires, hyperéchogénicité myocardique, aspect brillant ou tigré • Traitement : <ul style="list-style-type: none"> - Traitement de l'insuffisance cardiaque - Contre-indication possible à l'hémodialyse ou à l'autogreffe de moelle osseuse dans les amyloses primitives AL
	AMYLOSE DIGESTIVE	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologie : amyloses primitives • Clinique : <ul style="list-style-type: none"> - PEUT TOUCHER CHAQUE ETAGE DU TUBE DIGESTIF - Macroglossie, dysphagie - Syndrome de malabsorption, diarrhée chronique
	AMYLOSE CUTANEE	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologie : amylose primitive AL • Clinique : <ul style="list-style-type: none"> - Purpura ecchymotique (péri-orbitaire) déclenché par des microtraumatismes - Infiltrats amyloïdes sous forme de papules rosées sur le tronc ou les faces d'extension des membres - Lésions vésiculo-bulleuses hémorragiques
	AMYLOSE NEUROLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • SNP : 80% des amyloses primitives AL <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatologie sensitive - Syndrome du canal carpien (amylose des hémodialysés) • SN autonome : 20% des A primitives AL <ul style="list-style-type: none"> - HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE SEVERE - DYSAUTONOMIE vésicale, gastroparésie, iléus - Aréflexie pupillaire • SNC : maladie d'Alzheimer, angiopathie amyloïde cérébrale, encéphalopathies spongiformes
	AMYLOSE RESPIRATOIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatologie obstructive • Nodule arrondi ou atteinte diffuse : opacités réticulo-nodulaires bilatérales (rapidement fatale)
	ATTEINTE OSTEO-ARTICULAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Polyarthrite aiguë, arthropathie isolée de l'épaule • Parfois chez les hémodialysés (dépôts amyloïdes constitués de β2-microglobuline)
	AUTRES ATTEINTES	<ul style="list-style-type: none"> • Localisations musculaires, tableau de pseudo-polymyosite • Troubles de la coagulation : syndromes hémorragiques dans 20 à 40% des amyloses primitives AL

EXAMENS COMPLEMENTAIRES	BIOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome inflammatoire chronique • Recherche d'un composant monoclonal sérique ou urinaire : amylose primitive AL
	DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • LIEU DE BIOPSIE, avec rentabilité variable : <ul style="list-style-type: none"> - BGSA 80-85% - Biopsie rectale 70-80% - Biopsie gingivale 70-74% - Graisse péri-ombilicale 45-84% - Biopsie cutanée : 40-55% • ROUGE CONGO • IMMUNO-MARQUAGE POUR LE TYPAGE DE L'AMYLOSE : anti-SSA, anti-transthyréline, anti-β2-microglobuline, anti-protéineβ (Alzheimer), anti-chaîne légère
	PRONOSTIC	<ul style="list-style-type: none"> • Localisation CARDIAQUE : pronostic plus péjoratif pour l'amylose AL (par rapport à l'AA) • Atteinte du SN AUTONOME : risque de syncope et de mort subite (AL et transthyréline) • SNP : grabataire en quelques mois • Amylose AA et inflammation chronique : médiane de survie à 50-55 mois
	TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatique : <ul style="list-style-type: none"> - Diurétiques, IEC - Colchicine (maladie périodique, amylose à transthyréline) - PM si atteinte cardiaque - Hémodialyse - Transplantation d'organe si possible • Spécifique : cf. ci-avant

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Pic à l'EPS = immunoglobuline monoclonale
- Identification par immunofixation : identique l'isotype et la chaîne légère
- Dosage pondéral des Ig : recherche d'une hypogammaglobulinémie associée
- Etiologies : MGUS/myélome/Wall denström
- Risque : amylose AL

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 126

Année	Source	Titre
2006	HAS	Dosage sérique des chaînes légères libres

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 126

Année	Contenu
2004	Dossier 8 : interprétation d'une électrophorèse des protéines plasmatiques et urinaires dans un contexte d'amylose avec protéinurie de Bence-Jones et hypogammaglobulinémie

TRANSPLANTATION D'ORGANES : Aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux

Chapitre 17

Item
127
Module 6
Partie I



OBJECTIFS DE L'ECN

- Expliquer les aspects épidémiologiques et les résultats des transplantations d'organe et l'organisation administrative.
- Expliquer les principes de choix dans la sélection du couple donneur receveur et les modalités de don d'organe.
- Argumenter les principes thérapeutiques, et les modalités de surveillance d'un sujet transplanté.
- Argumenter les aspects médico-légaux et éthiques liés aux transplantations d'organes.



MOTS CLES

- Immunosuppresseurs et immunodépression
- Don d'organes
- Mort encéphalique
- Rejet

Pour mieux comprendre

- Alloréactivité : réaction contre les antigènes d'un autre individu
- Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) : permet la reconnaissance immune normale vis-à-vis des antigènes étrangers, mais est aussi la cible des lymphocytes allo réactifs du receveur. On distingue les antigènes de classe I (A et B notamment) présents sur toutes les cellules nucléées, et de classe II (DR surtout) exprimés sur les lymphocytes B et T activés.
- Rejet hyperaigu : allo-anticorps préexistants chez le receveur dont la cible est l'endothélium vasculaire du greffon (vasculite) avec thrombose et perte immédiate du greffon (dès le déclampage). Rarissime, normalement détecté lors de l'épreuve de compatibilité préalable.
- Rejet aigu (premières semaines/mois) : infiltration du greffon par les lymphocytes T CD4 et 8 et les macrophages du receveur, plus rarement lésions endothéliales et/ou thrombotiques médiées par les anticorps.
- Rejet chronique : persistance d'une activité allo-immune à l'origine d'une fibrose vasculaire (artériolosclérose proliférante), associée à d'autres facteurs non immunologiques.
- Prévention et traitement du rejet : meilleur couple donneur/receveur en recherchant la meilleure compatibilité HLA, immunosuppresseurs (action essentiellement ciblée sur la réponse cellulaire lymphocytaire)

ITEM 127

A INTRODUCTION

La fréquence des greffes s'accroît de façon considérable, du fait des progrès en immunologie, aux progrès thérapeutiques (conditionnement et immunosuppression), et à un plus grand nombre de greffons disponibles.

Il faut différencier les différents types de greffes : Moelle et cellules souches (traitement de certaines leucémies et lymphomes) et organes (rein, foie, cœur, poumons, pancréas, grêle...)

Les principales complications à connaître sont infectieuses, liées aux traitements immunosuppresseurs et au terrain fragilisé (patients plus âgés, porteurs d'infections virales persistantes comme le virus de l'immunodéficience humaine, Virus de l'Hépatite C, Virus de l'Hépatite B)...

B GENERALITES SUR LA TRANSPLANTATION

DEFINITION	<ul style="list-style-type: none">• ABLATION D'UN ORGANE AU STADE D'INSUFFISANCE TERMINALE POUR LE REMPLACER PAR LE MEME TISSU ISSU D'UN DONNEUR• Il existe DEUX TYPES DE DONNEURS :<ul style="list-style-type: none">- Soit donneur DECEDE ou en état de mort cérébrale :<ul style="list-style-type: none">× Informations sur les motivations du donneur× Carte de donneur× Nécessité de recueillir les informations auprès des proches- Soit donneur VIVANT APPARENTE :<ul style="list-style-type: none">× Comité d'expert et Tribunal de Grande Instance avant le don• Les greffes LES PLUS FREQUENTES sont : RENALE, HEPATIQUE, CARDIAQUE, PULMONAIRE, PANCREATIQUE (à part la greffe de cornée)• Toute transplantation nécessite :<ul style="list-style-type: none">- L'INSCRIPTION DU PATIENT SUR UNE LISTE D'ATTENTE D'ORGANES- Un BILAN PRE-GREFFE chez le DONNEUR- Un BILAN PRE-GREFFE chez le RECEVEUR- ABSENCE DE CONTRE-INDICATIONS chez le DONNEUR et le RECEVEUR- L'ACCORD :<ul style="list-style-type: none">× Donneur décédé : PATIENT (CARTE) et FAMILLE× Donneur vivant apparenté : PATIENT et COMITE D'EXPERT (ou TRIBUNAL DE GRANDE INSTANCE)- Une EQUIPE CHIRURGICALE SPECIALISEE- Un traitement IMMUNOSUPPRESSEUR- Une SURVEILLANCE RAPPROCHEE du patient	
EPIDEMIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none">• 10% de décès chez les patients sur la liste d'attente d'organe vital : rein, cœur, poumon, foie• Fréquence annuelle des greffes :<ul style="list-style-type: none">- REIN 2.000- FOIE 800- Cœur 300- Poumon 100- Pancréas 50	
PRINCIPALES INDICATIONS	REIN	<ul style="list-style-type: none">• Cf. plus loin
	FOIE	<ul style="list-style-type: none">• Cf. plus loin
	POUMONS	<ul style="list-style-type: none">• Mucoviscidose• BPCO• Fibrose pulmonaire• HTAP (greffe bloc cœur-poumons)
	CŒUR	<ul style="list-style-type: none">• Cf. plus loin
	PANCREAS	<ul style="list-style-type: none">• Diabète de type 1 en insuffisance chronique (bloc pancréas rein)
	INTESTIN	<ul style="list-style-type: none">• Enfant en nutrition parentérale totale
	CORNEE	<ul style="list-style-type: none">• Cicatrices de traumatisme perforant ou de brûlures chimiques• Dégénérescences cornéennes (kératocône)• Cicatrices de kératites infectieuses• Dystrophie bulleuse

<p>CONTRE-INDICATIONS GENERALES</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CANCER METASTIQUE • IMMUNODEPRESSION sous-jacente/HIV + • Risques attendus supérieurs aux bénéfices engendrés • AGE > 65 ans • INFECTIONS évolutives • Antécédent de cancer < 5 ans • Coronaropathie sévère non traitée • Mauvaise observance thérapeutique prévisible (pour traitement IS) • CROSS MATCH POSITIF • POUR EN SAVOIR PLUS : le cross-match lymphocytaire • BUT : étudier la compatibilité donneur/receveur, pour prévenir le rejet de greffe hyperaigu (médié par la pré-existence chez le receveur d'anticorps anti HLA du donneur) • TECHNIQUE : ajout des lymphocytes T et B du donneur sur le sérum du receveur • RESULTATS : <ul style="list-style-type: none"> - Si lyse des lymphocytes (présence d'anticorps anti-HLA chez le receveur), transplantation contre-indiquée - Si pas de lyse (test négatif) : greffe possible
<p>REGLES DE COMPATIBILITE TISSULAIRE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisation de la greffe, si donneur-receveur sont : <ul style="list-style-type: none"> - GROUPES ABO IDENTIQUES - Rhésus non pris en compte systématiquement • HLA PRIS EN COMPTE POUR LA TRANSPLANTATION RENALE (pas pour les autres) : <ul style="list-style-type: none"> - Greffons rénaux distribués en fonction de la compatibilité HLA : <ul style="list-style-type: none"> x Classe I : locus HLA-A, HLA-B x Classe II : locus HLA-DR, HLA-DQ
<p>TRAITEMENTS IMMUNO-SUPPRESSEURS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PREVIENNENT LE REJET AIGUE plus que le rejet chronique • DEBUTES EN PEROPERATOIRE • Poursuivis TOUT AU LONG DE LA VIE • Arrêt ou mauvaise observance du traitement expose à un risque de rejet aigu, même après des années de traitement • ASSOCIATION DE PLUSIEURS IMMUNOSUPPRESSEURS DE MODES D'ACTION DIFFERENTS : <ul style="list-style-type: none"> - INDUCTION : <ul style="list-style-type: none"> x Anti-thymocytes ou antilymphocytes T (sérum polyclonaux de cheval ou de lapin) x Anticorps monoclonaux anti-CD3 (OKT3) ou anti-récepteur de l'IL-2 : basiliximab ou daclizumab - ENTRETIEN : <ul style="list-style-type: none"> x Inhibiteurs de calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) x Corticoïdes x Inhibiteurs de synthèse des purines (azathioprine ou mycophénolate mofétil) x Inhibiteurs de mTOR (sirolimus et évérolimus)
<p>MECANISMES GENERAUX DU REJET</p>	<p>Le mécanisme de rejet découle d'un MECANISME DE RECONNAISSANCE ALLOGENIQUE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • RECONNAISSANCE DIRECTE : <ul style="list-style-type: none"> - Responsables des REJETS AIGUS PRECOCES (moins de 6 mois) - Réaction violente, propre à la transplantation - Migration des cellules dendritiques du greffon vers les organes lymphoïdes secondaires du receveur - Maturation des cellules dendritiques avec expression de nombreuses molécules du CMH qui interagissent avec les TCR des lymphocytes du receveur • RECONNAISSANCE INDIRECTE : <ul style="list-style-type: none"> - Surtout dans le REJET CHRONIQUE (plus de 6 mois) - Disparition progressive des cellules dendritiques du receveur - Migration vers le greffon, capture des molécules de HLA du donneur et présentation sous forme de peptides par HLA II aux lymphocytes T CD4 - Activation du lymphocyte T <p>PHASE EFFECTRICE DU REJET D'ALLOGREFFE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migration vers le greffon et agression

C ASPECTS MEDICO-LEGAUX

LEGISLATION	<ul style="list-style-type: none"> • Premières LOIS DE BIOETHIQUES : <ul style="list-style-type: none"> - Datent de 1994 - Ont précisé les règles concernant : <ul style="list-style-type: none"> x Le respect du corps humain x Le don x L'utilisation des éléments du corps humain - Ont créé l'EFG : ETABLISSEMENT FRANÇAIS DES GREFFES • CODE DE LA SANTE PUBLIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - LES MEDECINS QUI CONSTATENT LA MORT DU DONNEUR ET CEUX QUI REALISENT LE PRELEVEMENT OU LA GREFFE FONT PARTIE DE SERVICES OU D'UNITES FONCTIONNELLES DIFFERENTS - ANONYMAT ENTRE DONNEUR ET RECEVEUR - RESTAURATION DECENTE DU CORPS APRES PRELEVEMENT GRATUIT • Révisions des lois en 2004 : <ul style="list-style-type: none"> - Création de l'ABM (mise en place en 2005) : AGENCE DE LA BIOMEDECINE - Précisions sur les modalités de prélèvements et de greffes - Notion de consentement présumé : don libre et consenti - Obligation de restauration du corps • Prise en charge intégrale des frais liés aux prélèvements <ul style="list-style-type: none"> - Donneur vivant : <ul style="list-style-type: none"> x Père, mère, fils, frère, sœur, conjoint, 2^{ème} degré possible x Comité d'expert, consentement devant le Tribunal de Grande Instance
AGENCE DE LA BIOMEDECINE	<ul style="list-style-type: none"> • L'ENSEMBLE DES ACTIVITES DE PRELEVEMENTS ET DE TRANSPLANTATIONS D'ORGANES EST MAINTENANT SOUS LA RESPONSABILITE : <ul style="list-style-type: none"> - DE L'AGENCE DE BIOMEDECINE (ABM) QUI REMPLACE L'ETABLISSEMENT FRANÇAIS DES GREFFES (EFG) DEPUIS LE 10 MAI 2005
DEFINITION DE LA MORT ENCEPHALIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • TROIS CRITERES CLINIQUES indispensables : <ul style="list-style-type: none"> - ABSENCE TOTALE DE CONSCIENCE ET D'ACTIVITE MOTRICE SPONTANEE - ABOLITION DES REFLEXES DU TRONC CEREBRAL - ABOLITION DE LA RESPIRATION SPONTANEE • ET UN EXAMEN PARACLINIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - DEUX EEG DE 30 MIN A 4 HEURES D'INTERVALLE AVEC TRACE NUL ET AREACTIF - Angiographie montrant l'arrêt de la circulation encéphalique
NOTION DE CONSENTEMENT PRESUME	<ul style="list-style-type: none"> • Le prélèvement d'organe sur une personne dont la mort a été dûment constatée ne peut être effectué qu'à des FINS : <ul style="list-style-type: none"> - THERAPEUTIQUES - SCIENTIFIQUES • La notion de consentement présumé signifie que le prélèvement d'organe peut être réalisé, excepté les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> - La personne a fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement : <ul style="list-style-type: none"> x Inscription sur un registre national automatisé prévu à cet effet x Voix orale

	<ul style="list-style-type: none"> - Si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt : <ul style="list-style-type: none"> x Il doit s'efforcer de recueillir auprès des proches l'opposition au don d'organes éventuellement exprimée de son vivant par le défunt, par tout moyen, x Il les informe de la finalité des prélèvements envisagés • Notion de consentement présumé chez les enfants ou les cas de tutelle/curatelle : <ul style="list-style-type: none"> - Pour les mineurs, le consentement écrit de chacun des titulaires de l'autorité parentale est nécessaire - Pour les patients majeurs sous tutelle, le consentement écrit du tuteur est nécessaire (pas pour les curatelles)
REGLES D'ATTRIBUTION D'UN GREFFON	<p>L'ATTRIBUTION D'UN GREFFON SE FAIT SUR CERTAINS CRITERES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe sanguin, HLA receveur et donneur • Antécédents du donneur et du receveur • Morphologie du donneur et du receveur • Durée et attente sur la liste du receveur • Age du donneur et du receveur <p>Un greffon peut être attribué de façon prioritaire dans certains cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age < 16 ans • Receveur hyperimmunisé • Receveur et donneur : parfaite identité HLA • Urgence vitale (notamment pour le foie)

ITEM 127

D GREFFE RENALE

GENERALITES	<p>Epidémiologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fréquence annuelle des greffes de reins en France : 2.000/AN avec 90% de rein cadavérique et 10% de donneur vivant • Age moyen des greffés : 45 ans <p>La transplantation est supérieure à l'hémodialyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meilleure espérance de vie • Meilleure qualité de vie • Traitement moins cher <p>La prise en compte de la COMPATIBILITE HLA entre donneur et receveur est un facteur majeur à identifier :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La greffe de rein nécessite une compatibilité ABO, mais aussi une compatibilité HLA • La compatibilité HLA est indispensable car elle PREVIENT LE REJET SURAIGU • Cette compatibilité est diagnostiquée par un TEST DE CROSS MATCH • Ainsi, en cas de CROSS MATCH POSITIF, LA TRANSPLANTATION EST CONTRE-INDIQUEE • Les greffons rénaux distribués en fonction de la compatibilité HLA : <ul style="list-style-type: none"> - Classe I : locus HLA-A, HLA-B - Classe II : locus HLA-DR, HLA-DQ
INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE : <ul style="list-style-type: none"> - Néphropathie diabétique - Glomérulonéphrite chronique - Pyélonéphrite chronique - Néphropathie vasculaire - Polykystose rénale

BILAN PREOPERATOIRE	<ul style="list-style-type: none">• IMMUNOLOGIQUE :<ul style="list-style-type: none">- GROUPE ABO, RHESUS, RAI- HLA TISSULAIRE ET AC ANTI-HLA- CROSS MATCH• INFECTIEUX :<ul style="list-style-type: none">- ERADICATION DES FOYERS INFECTIEUX- SEROLOGIES HIV, HBV, CMV, EBV, HTLV, TOXO, TPHA/VDRL• CARDIOVASCULAIRE :<ul style="list-style-type: none">- ECG- ECHOGRAPHIE DOPPLER CARDIAQUE ET DES AXES ARTERIELS• RENAL :<ul style="list-style-type: none">- ECBU- Echographie rénale et vésicale• Consultation ORL, bilan hépatique et osseux	
MODALITES DU TRAITEMENT	CHIRURGICAL : TRANSPLANTATION	<ul style="list-style-type: none">• EXAMEN DU GREFFON sur table• Temps chirurgical :<ul style="list-style-type: none">- Abord iliaque du receveur- En POSITION HETEROTOPIQUE (greffon transplanté dans un endroit différent de l'organe déficient), RETRO-PERITONEALE- Trois types d'ANASTOMOSES : ARTERIELLE, VEINEUSE ET URINAIRE<ul style="list-style-type: none">× Les vaisseaux utilisés chez le receveur sont les vaisseaux iliaques externes× L'uretère du greffon est anastomosé à la vessie du receveur (anastomose urétéro-vésicale) ou à l'uretère natif (anastomose urétéro-urétérale)
	MEDICAL : IMMUNOSUPPESSEURS	<ul style="list-style-type: none">• Les traitements ont pour CIBLE SPECIFIQUE LES LYMPHOCYTES ACTIVES PAR LE GREFFON : inhibition de leur activation, de leur migration, de leur prolifération, destruction• Les protocoles actuels sont basés sur la CYCLOSPORINE A (inhibiteur de la calcineurine), à laquelle sont ASSOCIEES DE FAÇON VARIABLE D'AUTRES MOLECULES (prednisolone, OKT3, aziathioprine, anticorps antilymphocytes T, tacrolimus, rapamycine, mycétophile-mofétil)• Les types de traitements utilisés sont : les corticoïdes, la cyclosporine A, l'aziathioprine, l'ATG/ALG (anti-thymocyte globulin/antilymphocyte globulin), l'OKT3, le tacrolimus, la rapamycine, le mycophénolate-mofétil
COMPLICATIONS	PRECOSES	<ul style="list-style-type: none">• Complications de la CHIRURGIE et de l'ANESTHESIE : thrombose vasculaire, désunion uétéro-vésicale ou nécrose urétérale, lymphocèle• REJET HYPERAIGU :<ul style="list-style-type: none">- Quelques minutes ou heures après la greffe- Dû aux anticorps préexistants à la greffe, synthétisés par le receveur- Cible : endothélium vasculaire du greffon, thrombose artérielle complète, ischémie puis nécrose du greffon- Prévention par cross match• REJET AIGU :<ul style="list-style-type: none">- Du 4^{ème} jour au 6^{ème} mois- Infiltration du greffon par des cellules mononucléées du receveur- Fièvre, douleur au niveau du greffon, parfois aucun signe clinique- Suspecté devant la dégradation de la fonction du greffon- Diagnostic de certitude : BIOPSIE RENALE pour étude histologique de la viabilité du greffon• Perturbations hémodynamiques : lésions tissulaires d'ischémie perfusion, insuffisance cardiaque par augmentation brutale du débit cardiaque• Infection précoce (site opératoire)

COMPLICATIONS	TARDIVES	<ul style="list-style-type: none"> • Infections opportunistes • REJET CHRONIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - DEGRADATION DE LA FONCTION DU GREFFON, PROGRESSIVE ET NON ATTRIBUABLE A UNE AUTRE CAUSE (rejet aigu, obstruction urétérale, infection) - Cause principale de défaillance tardive du greffon : incidence de 5% par an après la 1^{ère} année (à 5 ans, 60% des greffons sont fonctionnels) - Facteurs impliqués dans son apparition : <ul style="list-style-type: none"> × Donneur × Incidence d'un rejet aigu × Incidents post-transplantations (ischémie, infection) × Type de traitement immunosuppresseur × Compliance aux immunosuppresseurs - Traitement : hémodialyse et 2^{ème} transplantation • SYNDROME LYPHOPROLIFERATIF ET CANCERS • Complications cardiovasculaires (HTA, coronaropathies...) • Complications iatrogènes : <ul style="list-style-type: none"> - Des immunosuppresseurs (infections) - Des corticoïdes (ostéomalacie, ostéodystrophie...) • RECIDIVE de la maladie rénale sur greffon
PRONOSTIC		<ul style="list-style-type: none"> • Taux de décès < 10% • Survie des greffons : <ul style="list-style-type: none"> - A un an : <ul style="list-style-type: none"> × > 85% (rein de cadavre) × > 90% (donneur vivant apparenté) - A 5 ans 80% de greffons fonctionnels - A 10 ans, plus de 55% de greffons fonctionnels • Pronostic fonctionnel : <ul style="list-style-type: none"> - Amélioré par les progrès chirurgicaux et médicaux (immunosuppression) - Cause principale de perte de fonction : rejet chronique - Perte de fonction à long terme imputable dans 10% des cas à un défaut de compliance au traitement immunosuppresseur d'où l'intérêt de ne jamais interrompre le traitement immunosuppresseur

ITEM 127

E GREFFE HEPATIQUE

GENERALITES	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquence annuelle des greffes hépatiques en France : 800/AN • Les procédures sont nombreuses et varient notamment en fonction du type de greffon : <ul style="list-style-type: none"> - FOIE ENTIER : le plus fréquent - Foie partagé : lobe droit pour un adulte, lobe gauche pour un enfant la plupart du temps - Foie de donneur vivant : pour les enfants surtout, lobe gauche - Transplantation auxiliaire : laisse en place tout ou une partie du foie natif, dans les insuffisances hépatiques aiguës (hépatites fulminantes médicamenteuses ou virales) - Transplantation domino : patient atteint de neuropathie amyloïde
BILAN PREOPERATOIRE	<ul style="list-style-type: none"> • IMMUNOLOGIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - GROUPE ABO, RHESUS, RAI - HLA TISSULAIRE ET AC ANTI-HLA - CROSS MATCH • INFECTIEUX : <ul style="list-style-type: none"> - ERADICATION DES FOYERS INFECTIEUX - SEROLOGIES HIV, HBV, CMV, EBV, HTLV, TOXO, TPHA/VDRL • CARDIOVASCULAIRE : <ul style="list-style-type: none"> - ECG - ECHOGRAPHIE DOPPLER CARDIAQUE ET DES AXES ARTERIELS

	<ul style="list-style-type: none"> • HEPATIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - BIOLOGIE : ASAT, ALAT, GGT, PAL, BILIRUBINE TOTALE ET LIBRE - ECHOGRAPHIE HEPATIQUE - ANGIO-TDM/ANGIO-IRM/ARTERIOGRAPHIE : EXPLORATION DU SYSTEME PORTE, DE LA VASCULARISATION HEPATIQUE - BILI-IRM : EXPLORATION DE L'ARBRE BILIAIRE
INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • INSUFFISANCE HEPATIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - Stade : <ul style="list-style-type: none"> × Aigu : HEPATITE FULMINANTE × Chronique : CIRRHOSE Child C ou cirrhose Child B avec ascite réfractaire, infection du liquide d'ascite ou encéphalopathie hépatique - Etiologies : alcool (la prise en charge de l'intoxication alcoolique est fondamentale pour le sevrage pré-greffe et sa poursuite, LE DELAI THEORIQUE DE SEVRAGE ETANT DE 6 MOIS AVANT L'INSCRIPTION SUR LA LISTE D'ATTENTE), VHC, VHB • CARCINOME HEPATOCELLULAIRE : <ul style="list-style-type: none"> - Les CHC rentrant dans les critères de Milan (1 nodule de moins de 5 cm, 2 ou 3 nodules de moins de 3 cm) constituent la meilleure indication de TH • HYPERTENSION PORTALE • MALADIES CHOLESTASIANTES CHRONIQUES : <ul style="list-style-type: none"> - Atrésie des voies biliaires (enfant) - Cholangite sclérosante primitive - Cirrhose biliaire primitive
CONTRE-INDICATIONS	<p>CONTRE-INDICATIONS SPECIFIQUES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABSENCE DE SEVRAGE ALCOLIQUE DEPUIS 6 MOIS • REPLICATION VIRALE B AU MOMENT DE LA TRANSPLANTATION <p>CONTRE-INDICATIONS GENERALES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CANCER METASTATIQUE • IMMUNODEPRESSION sous-jacente/HIV + • Risques attendus supérieurs aux bénéfices engendrés • AGE > 65 ans • INFECTIONS évolutives • Antécédent de cancer < 5 ans • Coronaropathie sévère non traitée • Mauvaise observance thérapeutique prévisible (pour traitement IS)
MODALITES DU TRAITEMENT CHIRURGICAL	<ul style="list-style-type: none"> • EXAMEN DU GREFFON sur table • Temps chirurgical : <ul style="list-style-type: none"> - EXERESE DU FOIE NATIF ET EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE - Transplantation en POSITION ORTHOTOPIQUE, - TROIS TYPES D'ANASTOMOSES : <ul style="list-style-type: none"> × Cave : classique (2 anastomoses termino-terminales) ou une latéro-latérale (piggy-back) × Porte et artérielle : termino-terminale × Biliaire : cholédoco-cholédocienne ou bilio-digestive
COMPLICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • COMPLICATIONS CHIRURGICALES : <ul style="list-style-type: none"> - DYSFONCTION PRIMAIRE DU GREFFON : <ul style="list-style-type: none"> × Diagnostiquée par : taux d'ASAT, d'ALAT, le TP ou les besoins en PFC et la bilirubine × Risque de non-fonction du greffon × Retransplantation en urgence - Hémorragie post-opératoire - Sténoses ou fistules biliaires - Thromboses portale, cave et artère hépatique • COMPLICATIONS INFECTIEUSES : <ul style="list-style-type: none"> - Bactériennes : bactériémies, infections urinaires, respiratoires, intra-abdominales et pariétales - Fongiques : <i>Candida</i> - Virus : infection à cytomégalovirus

	<ul style="list-style-type: none"> • COMPLICATIONS IMMUNOLOGIQUES : <ul style="list-style-type: none"> - REJET HYPERAIGU : <ul style="list-style-type: none"> × Mécanisme humoral × Lié en général à une transplantation anisogroupe - REJET AIGU : <ul style="list-style-type: none"> × Lié à l'immunité à médiation cellulaire × Entre 7 et 21 jours après la transplantation × Biologie : élévation des enzymes de cholestase avec ictère à bilirubine conjuguée × Histologie : confirmation diagnostique montrant un infiltrat inflammatoire polymorphe portal, infiltrat lymphocytaire des canaux biliaires, endothélite × Traitement : 3 bolus de 500 mg ou 1 g de méthylprednisone +/- anticorps antilymphocytaires (OKT3[®]) • Complications néoplasiques : <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome lymphoprolifératif : immunodépression, infection par l'EBV - Tumeurs cutanées : sarcome de Kaposi - Tumeurs des voies aéro-digestives supérieures (alcool et tabac) • Récidive de la maladie initiale : <ul style="list-style-type: none"> - Carcinome hépatocellulaire - Cholangiocarcinome - Récidive de l'hépatite B et C - Syndrome de Budd-Chiari - Récidive alcoolique - Récidive de l'hépatite auto-immune • Récidive de la cirrhose biliaire primitive ou d'une cholangite sclérosante primitive
--	--

ITEM 127

F GREFFE CARDIAQUE

GENERALITES	<ul style="list-style-type: none"> • La transplantation cardiaque est à envisager dans les CAS EXTREMES OU LE TRAITEMENT MEDICAL MAXIMAL N'EST PLUS EFFICACE : <ul style="list-style-type: none"> - Poussées d'insuffisance cardiaque de plus en plus fréquentes et de plus en plus difficiles à juguler (stades III et IV persistant) - Troubles du rythme (malgré les anti-arythmiques) menaçants - ... • Technique chirurgicale : <ul style="list-style-type: none"> - TRANSPLANTATION ORTHOTOPIQUE : le cœur du donneur est greffé à la place du cœur du receveur (en réalité la paroi postérieure des oreillettes est laissée en place et suturée aux oreillettes du donneur) - CIRCULATION EXTRACORPORELLE durant l'intervention • Une ASSISTANCE CIRCULATOIRE TEMPORAIRE avec pose d'un ballon de contrepulsion intra-aortique ou d'une assistance uni ou bi-ventriculaire (cœur artificiel), peut permettre d'attendre une transplantation en cas de défaillance cardiaque aiguë
INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • INSUFFISANCE CARDIAQUE EN STADE III OU IV DE LA NYHA AVEC UNE VO2 BASSE (< 14 ML/MIN/KG) SOUS TRAITEMENT MEDICAL OPTIMAL, EN L'ABSENCE DE CONTRE-INDICATIONS • Les étiologies sont multiples : <ul style="list-style-type: none"> - Cardiopathie dilatée - Cardiopathie ischémique - Troubles de rythme en relation avec une cardiopathie - Cardiopathie valvulaire - Cardiopathie congénitale

CONTRE-INDICATIONS	<p>CONTRE-INDICATIONS SPECIFIQUES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypertension artérielle pulmonaire fixée : HTAP pré-capillaire <ul style="list-style-type: none"> - Nécessite un cathétérisme droit pour mesurer la PAP moyenne, la pression capillaire d'occlusion, le débit cardiaque et les résistances pulmonaires. - Si résistances pulmonaires > 3 ou 4 Unités Wood (1 unité Wood = 80 dynes/cm-5/s), test à la Dobutamine ou au NO, si absence de baisse des résistances pulmonaires, contre-indication transplantation • Cœur pulmonaire chronique post-embolique <p>CONTRE-INDICATIONS GÉNÉRALES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CANCER METASTATIQUE • IMMUNODEPRESSION sous-jacente/HIV + • Risques attendus supérieurs aux bénéfices engendrés • AGE > 65 ans • INFECTIONS évolutives • Antécédent de cancer < 5 ans • Coronaropathie sévère non traitée • Mauvaise observance thérapeutique prévisible (pour traitement IS) • Maladie psychiatrique sévère, addiction sévère (alcool, drogues) • Affection systémique évolutive (amylose, sclérodémie...) • Insuffisance rénale sévère, cirrhose hépatique • Impossibilité de suivre un traitement au long cours (incompatibilité psychologique ou sociale) • Antécédents d'AVC avec séquelles sévères • DNID avec atteinte multi-viscérale • Obésité sévère
COMPLICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Aiguës : REJET, défaillance circulatoire, infection • Chronique : iatrogène, liées aux immunosuppresseurs • INFECTIONS (bactéries, CMV...) • Tumeurs (syndromes lymphoprolifératifs) • HTA, insuffisance rénale (ciclosporine) • ATHEROME CORONAIRE : maladie coronaire du greffon, inéluctable

SYNTHÈSE ET MOTS CLÉS

- Don d'organe : donneur décédé/vivant apparenté
- Règles de compatibilité tissulaire : autorisation, groupes, HLA
- Lois de l'ABM 2004 sur la transplantation : aspects médico-légaux
- Mort encéphalique : absence totale de conscience + abolition des réflexes du TC + abolition de la respiration spontanée avec 2 EEG à 30 minutes d'intervalles nuls et aréactifs

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 127

Année	Source	Titre
2007	HAS	Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 127

Année	Contenu
2008	Homme jeune/accident de la voie publique/polytraumatisé Diagnostic de l'état de mort encéphalique Conditions nécessaires au don d'organe
2011	Diagnostic de mort encéphalique – conditions du don d'organe

EVALUATION DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES DANS LA DEMARCHE MEDICALE : PRESCRIPTIONS UTILES ET INUTILES

Item
4
-
Module 1
Partie I

Chapitre 18

CHAPITRE TRANSVERSALITE



OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.



MOTS CLES

- Sensibilité/spécificité
- VPP/VPN
- Anticorps spécifiques d'organes

Pour mieux comprendre

- Règle de Sackett : si un test a une spécificité élevée, un résultat positif confirme l'hypothèse diagnostique. A l'inverse, si un test a une sensibilité élevée, un résultat négatif élimine le diagnostic.

ITEM 4

A INTRODUCTION

Item très à la mode, il est intéressant en médecine interne pour connaître les caractéristiques intrinsèques du dosage des auto-anticorps. Sans connaître les valeurs précises, il est bon d'avoir une idée de la spécificité de certains auto-anticorps comme test diagnostique.

ITEM 4

B RAPPELS GENERAUX

1 GENERALITES SUR LES TESTS			
BUT	<ul style="list-style-type: none"> • Les résultats doivent permettre de différencier les individus malades, des non-malades 		
DEFINITIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Vrais Positifs : sujets malades chez qui le résultat du test est positif • Faux Positifs : sujets non-malades chez qui le résultat du test est positif • Faux Négatifs : sujets malades chez qui le résultat du test est négatif • Vrais Négatifs : sujets non-malades chez qui le résultat du test est négatif 		
TABLEAU 2 X 2		T+ Test positif (nouveau test positif)	T- Test négatif (nouveau test négatif)
	M+ Malades (gold standard positif)	VP Vrais Positifs	FN Faux Négatifs
	M- Non-malades (gold standard négatif)	FP Faux Positifs	VN Vrais Négatifs

2	VALIDITE D'UN TEST
VALIDITE INTRINSEQUE	<p>Sensibilité (Se) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probabilité que le test soit positif sachant que la personne est malade • Capacité du nouveau test à identifier correctement les malades • $Se = P(T+/M+) = VP/(VP + FN)$ <p>Spécificité (Sp) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probabilité que le test soit négatif sachant que la personne n'est pas malade • Capacité du nouveau test à identifier correctement les personnes non-malades • $Spe = P(T-/M-) = VN/(FP + VN)$ <p>La validité intrinsèque du test est indépendante de la population à laquelle le test est appliqué, notamment de la prévalence de la maladie dans cette population.</p>
VALIDITE INTRINSEQUE	<p>Valeur prédictive positive (VPP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probabilité que le sujet soit malade si le test est positif • $VPP = P(M+/T+) = VP/(VP + FP)$ <p>Valeur prédictive négative (VPN) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probabilité que le sujet ne soit pas malade si le test est négatif • $VPN = P(M-/T-) = VN/(VN + FN)$

ITEM 4

C AUTO-ANTICORPS

1	AUTO-ANTICORPS NON SPECIFIQUE D'ORGANE	
	AC ANTIPHOSPHOLIPIDES FACTEURS RHUMATOIDES ANCA	
AC ANTIPHOSPHOLIPIDES	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-β2-glycoprotéine • ACL = anticardiolipines (isotypes IgG ou IgM) • ACC = anticoagulants circulants (tests fonctionnels d'hémostase, Rosner) 	<ul style="list-style-type: none"> • SAPL si associé avec des signes cliniques
FACTEURS RHUMATOIDES	<ul style="list-style-type: none"> • Test au latex (agglutination latex + IgM FR) • Réaction de Waaler-Rose 	<ul style="list-style-type: none"> • PR • Infections chroniques : <ul style="list-style-type: none"> – Endocardite d'Osler – Hépatite virale C • Autres maladies auto-immunes
ANCA (ANTI-NEUTROPHILS CYTOPLASM ANTIBODIES)	<ul style="list-style-type: none"> • c-ANCA (c = cytoplasmique) Anti-PR3 • p-ANCA (p = périnucléaire) • Anti-MPO 	<ul style="list-style-type: none"> • Granulomatose de Wegener • Polyangéite microscopique • Syndrome de Churg et Strauss • Glomérulonéphrite sclérosante pauci-immune

2 AUTO-ANTICORPS NON SPECIFIQUE D'ORGANE				
FAN (Facteurs antinucléaires) = AAN (Anticorps antinucléaires)				
TYPE DE FAN	Solubilité dans l'eau	Aspect	Type	Maladies associées
	FAN INSOLUBLES	Périphérique	Anti-DNA natif	LES
		Homogène	Anti-histone	LES (lupus induit)
			Anti-substance P ribosome	LES (neuro-lupus)
	FAN SOLUBLES = anti-ECT (Extraits Cellulaires Thymiques) = anti-ENA (Extractable Nuclear Antigens)	Moucheté	Anti-Sm	LES
			Anti-SSA = Anti-Ro	SGS, LES
			Anti-SSB = Anti-La	SGS, LES
			Anti-U1-SnRNP	Connectivites mixtes (lupus/sclérodémie) = syndrome de Sharp LES Sclérodémie
			Anti-Jo1 Anti-Mi1 et Anti-Mi2	PM DM
		Nucléolaire ou centromérique	Anti-Sc170 (= anti-topo-isomérase I)	Sclérodémie diffuse
			Anti-centromères	Sclérodémie limitée (syndrome CREST)
FAN SPECIFIQUES DE CONNECTIVITES	POLYARTHRITE RHUMATOIDE	<ul style="list-style-type: none"> FR Anti-CCP (anti-citruliné) Anti-filagrine 		
	LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE	<ul style="list-style-type: none"> FAN Anti-DNA natifs : <ul style="list-style-type: none"> Les plus spécifiques 3 techniques : <ul style="list-style-type: none"> × IFI = utilisée pour le diagnostic (peu de FN) × Test radio-immunologique de Farr = pour le diagnostic (peu de FN) × Méthode ELISA = utilisée pour le suivi (peu de FP) Anti-Sm Anti-substance P ribosomes (neuro-lupus) Anti-histone (lupus induit) 		
	SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN	<ul style="list-style-type: none"> Anti-SSA Anti-SSB 		
	SCLERODERMIE Formes distales, proximales, de mauvais pronostic	<ul style="list-style-type: none"> Anti-centromères (CREST) Anti-Sc170 Anti-RNA polymérase 		
	DERMATOMYOSITE	<ul style="list-style-type: none"> Anti-synthétases dont anti-JO1 		
	Connectivites mixtes	<ul style="list-style-type: none"> Anti-RNP Anti-KU 		

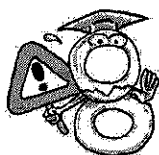
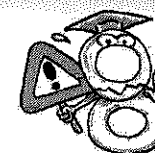


TABLEAU RECAPITULATIF : ANTICORPS SPECIFIQUES D'ORGANES



ORGANE	PATHOLOGIE	ANTICORPS SPECIFIQUES D'ORGANES	
THYROÏDE	Thyroïdite de Hashimoto	Anti-récepteur de TSH, anti-thyroglobuline (TG), anti-thyroperoxydase (TPO)	
	Myxœdème primaire	Anti-TPO	
	Maladie de Basedow	Anti-récepteur de TSH	
SURRENALE	Maladie d'Addison	Anti-21 hydroxylase	
PANCREAS	Diabète type 1	Anti-GAD, anti-insuline, anti-îlots de Langerhans	
OVAIRE	Ménopause précoce	Anti-tissu ovarien	
PEAU	Pemphigus	Anti-substance intercellulaire (anti-desmoglérine 3)	
	Pemphigoïde	Anti-membrane basale cutanée (anti-BP 180)	
	Cedème angio-neurotique acquis	Anti-C1 inhibiteur	
ORGANES HEMATOPOIETIQUES	AHA1	Test de Coombs	
	Neutropénie auto-immune	Anti-PNN (MAIGA)	
	Thrombopénie	PTI → anti-plaquettes	TIH → anti-PF4
	Hémophilie acquise	Ac dirigé contre le facteur VIII	
ARTICULATION	Polyarthrite rhumatoïde	Facteur rhumatoïde, anti-filagrine ou anti-peptides cycliques citrullinés (CCP)	
REIN	Syndrome de Goodpasture	Anti-membrane basale glomérulaire	
	Tubulonéphrite interstitielle	Anti-membrane basale tubulaire	
SYSTEME NERVEUX	Syndrome de Guillain-Barré	Anti-gangliosides (GM1 et GD1b)	
	Neuropathies multifocales	Anti-myélin associated glycoprotein (MAG)	
	Myasthénie	Anti-récepteur de l'acétylcholine (ARAC)	
PLAQUE MOTRICE	Syndrome de Miller-Fisher	Anti-GQ1b	
	Syndrome neuro-paranéoplasique	Anti-Hu	
TUBE DIGESTIF	Anémie de Biermer	Anti-cellules pariétales gastriques, anti-facteur intrinsèque	
	Hépatites auto-immunes	Anti-actine, anti-SLA, anti-Liver Kidney Microsome 1 (LKM1), anti-Liver Cytosol 1 (LC1)	
	Cirrhose biliaire primitive	Anti-mitochondrie de type M2	
FOIE	Maladie cœliaque	Anti-gliadine (IgA > IgG), anti-endomysium (IgA), anti-transglutaminase (IgA)	
	Maladie de Crohn	Anti-saccharomyces (ASCA)	
	Rectocolite hémorragique	Anti-polynucléaires neutrophiles atypiques (xANCA)	

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Définition de la sensibilité, spécificité, VPP, VPN, critères de validité intrinsèque et extrinsèque d'un test.
- Auto-anticorps non spécifique d'organes : ANCA (vascularites des petits vaisseaux), anticorps anti-phospholipidiques (SAPL associé ou non à un lupus systémique), FR (sensible, mais très peu spécifique de la polyarthrite rhumatoïde).
- AAN = ACAN = FAN : détection en immunofluorescence (sensible) et spécificité par dosage (ELISA), moins sensible mais plus spécifique d'une pathologie systémique de type connectivite.

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 4

Année	Source	Titre
2011	HAS	Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer - Rapport d'évaluation

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 4

Année	Contenu
	Toutes les années, les dossiers traitent des prescriptions d'examens complémentaires en médecine

ATHEROME : EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE LE MALADE POLY-ATHEROMATEUX

Item
128
-
Module 9
Partie I

Chapitre 19

CHAPITRE TRANSVERSALITE



OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.



MOTS CLES

- Athérome
- Sténose/thrombose
- Rupture de plaque d'athérome

ITEM 128

A INTRODUCTION

La maladie athéromateuse est la pathologie la plus fréquemment rencontrée en pratique clinique courante. Une connaissance approfondie des mécanismes et une prise en charge globale et collective est indispensable au sein d'une population vieillissante.

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Remaniement de l'intima des artères se manifestant par des signes cliniques variables en fonction de leur localisation (coronaire, supra-aortique, aorte, artère rénale ou mésentérique...).
- Thrombose aiguë : par rupture de plaque avec ischémie d'aval et nécrose tissulaire et cellulaire.

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 128

Année	Source	Titre
-------	--------	-------

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 128

Année	Contenu
2004	Dossier 2 : patient polyvasculaire et rétinopathie hypertensive
2005	Dossier 5 : complications de l'athérome : anévrisme, coronaropathie
2006	Dossier 5 : prise en charge du patient polyvasculaire, diabète

FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET PREVENTION

Item
129

Module 9
Partie I

Chapitre 20

CHAPITRE TRANSVERSALITE



OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.



MOTS CLES

- Risque cardiovasculaire global
- Syndrome métabolique
- Facteurs de risque modifiables/non modifiables
- Anti-agrégants plaquettaires

ITEM 129

A INTRODUCTION


Les maladies cardiovasculaires ont été responsables en 2005 de près de 150.000 décès en France (soit 28,4% de l'ensemble des décès) et sont une cause importante de morbidité et d'invalidité précoces. Elles relèvent la plupart du temps de facteurs de risque bien identifiés sur lesquels il est possible d'intervenir efficacement. La prévention des maladies cardiovasculaires s'entend aussi bien à l'échelle individuelle que populationnelle et repose sur des acteurs multiples, professionnels de santé, mais également décideurs politiques, médias, milieux associatifs, enseignants ou éducateurs... La palette des moyens disponibles pour lutter contre les facteurs de risque cardiovasculaire est vaste, intégrant aussi bien l'éducation à la santé et l'éducation thérapeutique que les traitements médicamenteux.

ITEM 129

B GENERALITES

DEFINITIONS	<p>Athérome :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Association de remaniement de l'intima des artères de gros et moyen calibre • Consistant en une accumulation focale de lipides, glucides complexes, de sang et de dépôts calcaires, avec remaniement de la média • Sa formation est accélérée par la présence de facteurs de risque cardiovasculaire <p>Athérosclérose :</p> <ul style="list-style-type: none"> • MALADIE ARTERIELLE DIFFUSE à l'origine d'affections cardiovasculaires • Représentant un problème de santé publique majeur
LOCALISATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Artères CORONAIRES • Troncs supra-aortiques : artères carotides, sous-clavières, vertébrales • Aorte abdominale, artères rénales, artères mésentériques • Artères des MEMBRES INFERIEURS

C PHYSIOPATHOLOGIE ET MECANISMES GENERAUX

<p>MECANISMES DE L'ATHEROGENESE</p>  <p>Pour aller plus loin</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dysfonction endothéliale • Entrée du LDLc sanguin dans la paroi artérielle devenant cytotoxique pour l'endothélium • Recrutement de monocytes qui captent le LDLc oxydé et se transforment en macrophages puis en cellules spumeuses • Entretien d'une réaction inflammatoire par les macrophages • Migration de la média vers l'intima des cellules musculaires lisses • Multiplication et sécrétion de collagène et de la matrice extracellulaire formant ainsi la chape fibreuse de la plaque
<p>LESIONS HISTOLOGIQUES</p>	<p>Stade précoce :</p> <ul style="list-style-type: none"> • STRIE LIPIDIQUE, présente dès l'enfance • Constituée de cellules spumeuses <p>Stade évolué :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLAQUE D'ATHEROME • Constitué d'un véritable nodule fibrino-lipidique situé dans l'intima, constitué lui-même de 2 éléments : <ul style="list-style-type: none"> - Le noyau lipidique qui contient des cellules spumeuses et des lipides extracellulaires recouvrant un noyau central nécrotique détruisant la limitante élastique interne - La chape fibreuse (riche en fibres collagène, cellules musculaires lisses et matrice extracellulaire) qui sépare le noyau lipidique du reste de l'intima
<p>EVOLUTION NATURELLE ET SYMPTOMATOLOGIE</p>	<p>DEBUT DE PLAQUE = AUCUN SYMPTOME :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression lente débutant dès le début de l'enfance. Les dépôts de plaques athéromateuses étant responsables d'un épaississement de la paroi des artères de gros et moyen calibre <p>PLAQUE SIMPLE = LESIONS SYMPTOMATIQUES A L'EFFORT (angor d'effort, claudication intermittente...) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cet épaississement est progressif, entraînant une réduction du calibre du vaisseau et une inadaptation du débit artériel à l'effort (en général lorsque la sténose représente 50% de la lumière artérielle) <p>PLAQUE COMPLIQUEE = LESIONS SYMPTOMATIQUES BRUTALES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une érosion, ou une rupture d'une plaque, est à l'origine d'une thrombose aiguë et d'une occlusion artérielle responsable d'une ischémie d'aval, d'une souffrance et d'une nécrose cellulaire et tissulaire • Tableau de syndrome coronarien aigu pour les artères coronaires, d'ischémie aiguë des membres inférieurs ou d'accidents vasculaires cérébraux pour les artères des troncs supra-aortiques
<p>COMPLICATIONS ET PHYSIOPATHOLOGIE</p>	<p>La transformation d'une plaque simple en plaque compliquée est liée à des phénomènes inflammatoires locaux qui vont entraîner une thrombose aiguë à l'origine des symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcération de la plaque • Rupture ou fissure de la plaque : principale cause de thrombose aiguë • Hémorragie intra-plaque <p>Certains facteurs prédisposants sont en cause :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'inflammation : à l'origine de la dysfonction endothéliale • La constitution de la plaque : plus la chape fibreuse (composée de collagène et de cellulaires musculaires lisses) est épaisse, plus la plaque est solide (lésions anciennes)

D FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES ET PREVENTION

1 FACTEURS DE RISQUE													
FACTEURS DE RISQUE NON MODIFIABLES	<p>Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez le père ou un parent du 1^{er} degré de sexe masculin • Infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez la mère ou un parent du 1^{er} degré de sexe féminin • AVC < 45 ans <p>Age :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homme > 50 ans • Femme > 60 ans 												
FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES	<ul style="list-style-type: none"> • HTA • Diabète • Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans • Dyslipidémie 2A ou 2B ou HDL < 0,4 g/L 												
AUTRES FACTEURS PREDISPOSANTS	<ul style="list-style-type: none"> • Obésité androïde • Sédentarité 												
SYNDROME METABOLIQUE	<p>Défini par l'association de 3 des 5 critères ci-après, il correspond à une prédisposition aux accidents cardiovasculaires</p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="5">CRITÈRES</td><td>Hypertriglycéridémie : TG > 1,5 g/L</td></tr> <tr> <td>HDL cholestérol bas :</td></tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • 0,4 g/L chez l'homme • 0,5 g/L chez la femme </td></tr> <tr> <td>Obésité abdominale :</td></tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Tour de taille > 102 cm chez l'homme (pour certains > 94 cm) • Tour de taille > 88 cm chez la femme (pour certains > 80 cm) </td></tr> <tr> <td rowspan="3">CRITÈRES</td><td>HTA :</td></tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • TA > 140/90 • Traitement antihypertenseur </td></tr> <tr> <td>Trouble de la glycorégulation :</td></tr> <tr> <td>CRITÈRES</td><td> <ul style="list-style-type: none"> • Glycémie > 1,10 g/L • Traitement antidiabétique oral </td></tr> </table>	CRITÈRES	Hypertriglycéridémie : TG > 1,5 g/L	HDL cholestérol bas :	<ul style="list-style-type: none"> • 0,4 g/L chez l'homme • 0,5 g/L chez la femme 	Obésité abdominale :	<ul style="list-style-type: none"> • Tour de taille > 102 cm chez l'homme (pour certains > 94 cm) • Tour de taille > 88 cm chez la femme (pour certains > 80 cm) 	CRITÈRES	HTA :	<ul style="list-style-type: none"> • TA > 140/90 • Traitement antihypertenseur 	Trouble de la glycorégulation :	CRITÈRES	<ul style="list-style-type: none"> • Glycémie > 1,10 g/L • Traitement antidiabétique oral
CRITÈRES	Hypertriglycéridémie : TG > 1,5 g/L												
	HDL cholestérol bas :												
	<ul style="list-style-type: none"> • 0,4 g/L chez l'homme • 0,5 g/L chez la femme 												
	Obésité abdominale :												
	<ul style="list-style-type: none"> • Tour de taille > 102 cm chez l'homme (pour certains > 94 cm) • Tour de taille > 88 cm chez la femme (pour certains > 80 cm) 												
CRITÈRES	HTA :												
	<ul style="list-style-type: none"> • TA > 140/90 • Traitement antihypertenseur 												
	Trouble de la glycorégulation :												
CRITÈRES	<ul style="list-style-type: none"> • Glycémie > 1,10 g/L • Traitement antidiabétique oral 												
2 PREVENTION													
FACTEUR DE RISQUE GLOBAL	<p>Une fois les facteurs de risque cardiovasculaire recherchés, on peut évaluer le RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risque faible • Risque moyen • Risque élevé 												
PREVENTION PRIMAIRE	<p>Chez des patients INDEMNES de pathologie cardiovasculaire, elle consiste à éradiquer les facteurs de risque cardiovasculaire afin d'éviter la survenue de la maladie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dépistage des facteurs de risque • Education du patient • Règles hygiéno-diététiques 												
PREVENTION SECONDAIRE	<p>Chez des patients cliniquement ATTEINTS, elle consiste à éradiquer les facteurs de risque cardiovasculaire afin d'éviter les récives ou une aggravation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement des facteurs de risque • Education du patient • Règles hygiéno-diététiques et traitement médicamenteux • Bilan et prise en charge des complications athéromateuses 												

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Facteurs de risque cardiovasculaire : antécédents familiaux, âge, HTA, diabète, tabagisme, dyslipidémie, obésité, sédentarité.
- Syndrome métabolique : hypertriglycéridémie, HDL cholestérol bas, obésité abdominale, HTA, insulino-résistance.
- Traitement : règles hygiéno-diététiques avant tout, éducation et dépistage des facteurs de risque.

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 129

Année	Source	Titre
2004	HAS	Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global
2010	HAS	Efficacité et efficacité des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines
2012	HAS	Bon usage des agents antiplaquettaires

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 129

Année	Contenu
2010	Dossier 9 : Prise en charge d'une coronaropathie ischémique
2011	Dossier 3 : évaluation du risque cardiovasculaire

THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ET EMBOLIE PULMONAIRE

Item
135
-
Module 9
Partie I

Chapitre 21

CHAPITRE TRANSVERSALITE



OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.



MOTS CLES

- MTEV
- Facteurs favorisants
- Bilan étiologique
- Thrombophilie acquise/innée

Pour mieux comprendre

- Protéines S et C : 2 facteurs qui participent à la fibrinolyse, jouant donc le rôle d'anticoagulant. Un déficit hétérozygote en ces facteurs par mutation génétique expose à un risque accru de thrombose, alors que le déficit homozygote est létal. Attention, il s'agit de 2 facteurs vitamine K-dépendants.
- Le facteur V de Leyden est une protéine présentant une mutation au sein du facteur V habituel à l'origine de la non reconnaissance de ce facteur par la protéine C. Cette « résistance à la protéine C » donne des symptômes similaires mais moins prononcés.
- L'antithrombine III est aussi un inhibiteur de la coagulation et son déficit peut être inné (génétique) ou acquis (CIVD, insuffisance hépatique...). Il s'agit d'un cofacteur de l'héparine.
- Hyperhomocystéinémie : pathologie innée (rare) ou acquise résultant de l'accumulation de cet acide aminé essentiel dans l'organisme, responsable de thrombose artérielle et veineuse. La physiopathologie est discutée.

ITEM 135

A INTRODUCTION

Item très souvent traité pour l'ECN, son intérêt en médecine interne résulte essentiellement dans la réalisation d'un bilan de thrombophilie dans des indications et des limitations importantes. Le bilan ci-dessous sera donc le bilan minimum à réaliser devant toute EP idiopathique chez le sujet de moins de 60 ans.


B POUR COMPRENDRE : RAPPELS GENERAUX

PHYSIOPATHOLOGIE DU THROMBUS VEINEUX	<p>La formation d'un thrombus veineux peut être favorisé par 3 facteurs physiopathologiques.</p> <p>Ceux-ci correspondent à la « TRIADE DE VIRCHOW » :</p> <ul style="list-style-type: none"> • STASE VEINEUSE • ACTIVATION DE LA COAGULATION • ALTERATION VEINEUSE PARIETALE
TYPE DE MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE	<p>2 types de maladies thrombo-emboliques se distinguent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PRIMITIVES = IDIOPATHIQUES : <ul style="list-style-type: none"> – Impliquant de rechercher une anomalie de l'hémostase • SECONDAIRES = FACTEURS ETIOLOGIQUES : <ul style="list-style-type: none"> – Causes variables : <i>post-partum</i>, chirurgie, immobilisation, traumatisme, alitement complet de plus de 3 jours, cancer, maladie inflammatoire chronique...
MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE SECONDAIRE	<p>Contexte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le FACTEUR DECLANCHANT EST RETROUVE • Age > 40 ans • Pas de siège inhabituel • Examen clinique normal <p>Bilan biologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilan biologique standard simple : <ul style="list-style-type: none"> – NFS plaquettes, TP-TCA – VS, CRP, frottis sanguin – Bilan hépatorénal – Calcémie, LDH, EPS, fibrinogène
MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE PRIMITIVE	<p>Contexte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • LE FACTEUR DECLANCHANT N'EST PAS RETROUVE • Siège inhabituel • Examen clinique anormal • Age < 40 ans • Antécédents personnels ou familiaux de maladie thrombo-embolique • Episodes thrombotiques récidivants inexpliqués <p>Bilan biologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BILAN DE THROMBOPHILIE • Bilan à la recherche d'un processus néoplasique occulte

C BILAN DE THOMBOPHILIE

INTERET	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxie secondaire du sujet (anticoagulation au long cours) • Prophylaxie primaire dans la famille dans des situations à risque • Orientation sur le choix de la contraception chez la femme (progestative pure)
BILAN DE THROMBOPHILIE	<p>Méthode :</p> <ul style="list-style-type: none"> • En laboratoire spécialisé • Dosages à réaliser AVANT TOUT TRAITEMENT ANTICOAGULANT • CONSENTEMENT ECRIT pour les recherches de mutations <p>Éléments du bilan :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protéine C et S libre (N.B. : prélever avant le traitement par AVK/la grossesse et les œstroprogestatifs ↓ le taux de protéine S) • Tests de résistance à la protéine C activée (tout résultat normal conduit à rechercher une mutation du facteur V par biologie moléculaire)

	<ul style="list-style-type: none"> • AT III (cofacteur de l'héparine, prélevé avant le traitement par héparine) • Recherche d'un SAPL • Homocystéinémie Recherche mutation 20210A du gène du facteur II (prothrombine)
MUTATION DU FACTEUR V (LEIDEN)	<ul style="list-style-type: none"> • Cause la plus fréquente • Responsable de la RESISTANCE A LA PROTEINE C ACTIVEE • Retrouvée à l'état hétérozygote chez 15 à 20% des patients caucasiens atteints de maladie thrombo-embolique primitive

SYNTHESE ET MOTS CLES	
	
<ul style="list-style-type: none"> • Thrombophilie = anomalie biologique exposant à un risque thrombotique veineux. • Innée (mutation facteur V, II, déficit en protéines C, S et antithrombine III, hyperhomocystéinémie...). • Acquise (anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipides...). • Bilan à distance de la phase aiguë, en dehors de tout traitement anticoagulant. 	

Conférences de consensus - Recommandations			ITEM 135
Année	Source	Titre	
2010	HAS	Evaluation des dispositifs de compression médicale à usage individuel – Utilisation en pathologies vasculaires	
2009	AFSSAPS	Prevention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en medecine	
2011	ESC	Guide-lines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism	

Sujets tombés à l'ECN		ITEM 135
Année	Contenu	
2004	Dossier 4	
2005	Dossier 5	
2006	Dossier 4	
2008	Dossier 3	
2009	Dossier 3	
2011	Dossier 7	

PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE

Item
175
-
Module 11
Partie I

Chapitre 22

CHAPITRE TRANSVERSALITE



OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.



MOTS CLES

- Aspirine
- Anti-agrégant plaquettaire
- Clopidogrel
- Anti-GP 2B2A
- Anticoagulants

Pour mieux comprendre

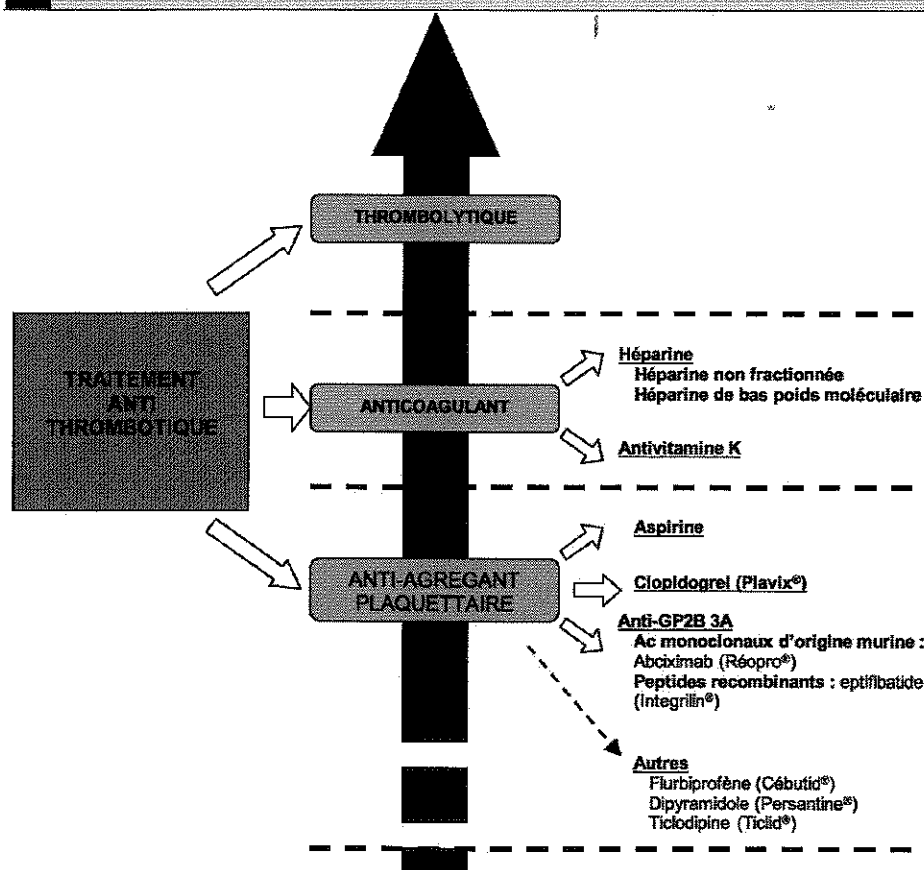
- Les chaînes d'HNF ont un poids moléculaire > 5.400 Da, tandis qu'une proportion variable des chaînes d'HBPM ont un PM inférieur à 5.400 Da. En dessus de ce seuil critique, les chaînes d'héparine inhibent la thrombine et le facteur Xa alors qu'au-dessous, elles inhibent le facteur Xa exclusivement. Ainsi, le rapport anti-Xa/anti-IIa de l'HNF est égal à 1 (conventionnellement) alors que celui des HBPM est supérieur à 1.
- La vitamine K intervient dans la synthèse de 4 facteurs de coagulation : prothrombine (II), proconvertine (VII), facteur Stuart (X) et le facteur antihémophilique B (IX), ainsi que dans la synthèse des protéines C et S, 2 inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Elle transforme les molécules d'acide glutamique en N-terminale de ces facteurs en acides gamma-carboxyglutamique, permettant leur fixation sur les surfaces catalytiques phospholipidiques. En l'absence de vitamine K, les facteurs de la coagulation perdent leur activité et la vitesse de la coagulation est ralentie.

ITEM 175

A INTRODUCTION

Les traitements antithrombotiques comprennent plusieurs classes de médicaments qui interfèrent avec les différentes étapes de la physiologie de l'hémostase : les anti-agrégants plaquettaires, les anticoagulants, les fibrinolytiques ou thrombolytiques. Certains de ces médicaments sont PARTICULIEREMENT actifs et exposent en cas d'erreur de prescription à des accidents hémorragiques qui peuvent être mortels.

B GENERALITES



ITEM 175

C ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES

1	ASPIRINE
MECANISME D'ACTION	<ul style="list-style-type: none"> Action ANTI-INFLAMMATOIRE ET ANTIAGREGANTE Blocage de la cyclo-oxygénase = enzyme permettant la synthèse de thromboxane A2 (TXA2) et de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique
POSOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> Doses : <ul style="list-style-type: none"> 75 à 500 mg/j pour les effets anti-agrégants 1 à 3 g/j pour les effets anti-inflammatoires Durée d'action : <ul style="list-style-type: none"> Après l'arrêt du traitement tant que les plaquettes n'ont pas été éliminées 7 jours environ
INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> SCA ST + et ST - Post-SCA ATCD de manifestations cliniques d'athérosclérose AOMI AVC ischémique
CONTRE-INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> Allergie à l'aspirine et aux salicylés UGD évolutif Maladies hémorragiques constitutionnelles Varicelle (Sd de Reye) Grossesse au 3^{ème} trimestre Association aux AVK et au méthotrexate

EFFETS SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Réactions allergiques • Troubles digestifs • Sd hémorragiques avec allongement du TS • Sd de Reye • Surdosage aigu : lavage gastrique même tardif, puis charbon activé, assistance respiratoire, diurèse alcalinisante
---------------------------	--

2 CLOPIDOGREL (PLAVIX®)	
MECANISME D'ACTION	<ul style="list-style-type: none"> • INHIBITION DE LA FIXATION DE L'ADP SUR LE RECEPTEUR GP2B3A DE LA PLAQUETTE • Mode d'action identique à celui de la ticlopidine (Ticlid®) sans les effets secondaires (troubles digestifs ou hématologiques)
POSOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Doses : <ul style="list-style-type: none"> – Comprimés à 75 mg – En général, dans les situations aiguës (pose de stent ou SCA ST), doses de charge à 4 cp le 1^{er} jour puis 1 cp par jour • Durée d'action : <ul style="list-style-type: none"> – 7 jours environ
INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • SCA ST + et ST - • Post-SCA • ATCD de manifestations cliniques d'athérosclérose • AOMI établie • AVC ischémique > 7 jours et < 6 mois
CONTRE-INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie • Hémorragie évolutive : UGD, hémorragie cérébrale • Insuffisance hépatique sévère • Allaitement
EFFETS SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Hémorragies • Thrombopénie, neutropénie, anémie • Troubles digestifs • Neurologiques : céphalées, vertiges • Réactions allergiques

3 ANTI-GP2B3A	
MECANISME D'ACTION	<ul style="list-style-type: none"> • Bloquent directement le récepteur Gp2b3a des plaquettes au moment de l'agrégation • Antagonistes sont de 2 types : <ul style="list-style-type: none"> – Ac monoclonaux d'origine murine : abciximab (Réopro®) – Peptides recombinants : famille des fibans (tirofiban, lamifiban...) et l'eptifibatide (Integrilin®)
INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • SCA sans sus-décalage permanent du ST avec risque élevé : prépare à la coronarographie qui doit être réalisée dans les 24 heures voire plus tôt • Après angioplastie primaire (pour le Réopro®) dans le cadre d'un SCA ST+ • Après angioplastie + stent (pour le Réopro®) chez un patient présentant un angor stable, lorsque celle-ci a été compliquée (thrombose, dissection coronaire...)
CONTRE-INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Identiques à ceux de la thrombolyse
EFFETS SECONDAIRES	

D HEPARINE

	HNF	HBPM
TYPE	<ul style="list-style-type: none"> • Voie intraveineuse = héparinate de sodium • Voie sous-cutanée = héparinate de calcium (CALCIPARINE®) 	<ul style="list-style-type: none"> • Daltéparine (FRAGMINE®) • Enoxaparine (LOVENOX®) • Nadroparine (FRAXIPARINE®) • Tinzaparine (INNOHEP®)
COMPOSITION	<ul style="list-style-type: none"> • Mélange complexe de chaînes polysaccharidiques sulfatées naturelles hétérogènes en taille (de 5 à 30 kD) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fragmentation de polymères d'HNF et sélection de chaînes courtes
PHARMA-COCINETIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • 1/2 vie = 1 h 30 • Inactivation par le foie • Elimination urinaire sous forme inactivée : pas d'accumulation si IR 	<ul style="list-style-type: none"> • 1/2 vie = 3-4 h en IV et 20 h en SC • Elimination rénale • Accumulation possible si IR
INDICATIONS	<p>Prévention de la maladie thrombo-embolique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risque modéré • Risque élevé <p>Curatif de la MTE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome coronarien aigu avec ou sans sus-décalage persistant du ST • AVC ischémique • Fibrillation auriculaire • Prothèse valvulaire mécanique • Embolie pulmonaire • Embolie artérielle 	<p>Prévention de la maladie thrombo-embolique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risque modéré • Risque élevé <p>Curatif</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombose veineuse profonde • Embolie pulmonaire non compliquée (Innohep® seulement) • SCA sans sus-décalage permanent du ST
MODE D'ACTION	<ul style="list-style-type: none"> • Action anticoagulante instantanée par association et inhibition de l'ATIII • Autres effets : <ul style="list-style-type: none"> – Dose-dépendants : anti-Xa (même à faible concentration) et anti-IIa (à fortes concentrations) – Liés au poids moléculaire : HNF : effet anti-Xa = anti-IIa HBPM : anti-Xa >> anti-IIa • Possible action fibrinolytique (stimulation t-PA) et lipolytique (↓ chylomicrons) 	
CONTRE-INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Absolues : <ul style="list-style-type: none"> – Allergie à l'héparine, ATCD de thrombopénie induite à l'héparine – Hémorragie en cours ou récente (cérébro-méningée < 2 sem, viscérale < 10 j), chirurgie neuro-ophtalmo < 3 sem, trauma crânien grave < 3 sem, injection IM, intra-articulaire) – Anomalies de l'hémostase : hémophilie, thrombopénie • Relatives : <ul style="list-style-type: none"> – Chirurgie récente – HTA sévère – UGD évolutif – Association avec AINS, aspirine – Endocardite bactérienne (sauf prothèse mécanique, AC/FA), péricardite, DA 	
EFFETS SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • THROMBOPENIE INDUITE A L'HEPARINE • Hémorragie ⇒ sulfate de protamine = antidote de l'héparine d'action immédiate séparant les complexes ATIII-héparines • Ostéoporose • Hyperkaliémie • Eruption cutanée • Réactions allergiques • Augmentation des transaminases 	
BILAN PRE-THERAPEUTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • NFS, plaquettes, TP, TCA • Recherche d'IR ou d'insuffisance hépatocellulaire : adapter les doses 	
POSOLOGIES A DOSES CURATIVES	HNF IVSE ou SC 2 à 3 injections 500 UI/kg/j (= 18 UI/kg/h)	AMM pour TVP, SCA ST et AMM aussi pour EP non grave pour le Lovenox® et Innohep® Lovenox® : 100 UI/kg/j X2/j (=1 mg/kg/j X 2/j) Fragmine® : 100 (120 pour SCA ST-) UI/kg/j X 2/j Innohep® : 175 UI/kg/j en 1 inj

SURVEILLANCE DE L'EFFICACITE	TCA 2-3 fois le témoin → dosé 6 h après la mise en route et après chaque changement de posologie, puis tous les jours	Activité anti-Xa : 0,5 à 1 UI ⇒ ne doser que si suspicion de surdosage ou risque hémorragique (IR, sujet âgé, obésité)
POSOLOGIES A DOSES PREVENTIVES	HNF SC en 2 à 3 injections 150 UI/kg/j	Risque modéré Lovenox® : 2.000 UI/j Fragmine® : 2.500 UI/j Innohep® : 2.500 UI/j
SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES	Dans tous les cas : NFS, plaquettes 2 fois par semaine jusqu'au 21 ^{ème} jour, puis toutes les semaines (non systématique pour les HBPM, selon un accord professionnel de l'AFSSAPS 2009)	

ITEM 175

E ANTIVITAMINE K

TYPE	<ul style="list-style-type: none"> Analogues structuraux de la vitamine K, synthétiques : <ul style="list-style-type: none"> Acénocoumarol Sintrom® Fluindione Préviscan® Warfarine Coumadine®
MODE D'ACTION	<ul style="list-style-type: none"> INHIBENT LA SYNTHÈSE HÉPATIQUE DES FACTEURS VITAMINE K-DEPENDANTS : FACTEURS X, IX, VII, II ET PROTEINES C ET S Mécanisme d'action indirect et de DUREE DE VIE RELATIVEMENT LONGUE L'équilibre thérapeutique peut être déplacé par de nombreux événements intercurrents : changement de régime alimentaire, durée du transit intestinal, états fébriles, traitements associés (ajouts ou retrait), fonction hépatique
PHARMA-COCINETIQUE	<ul style="list-style-type: none"> 1/2 vie plasmatique : <ul style="list-style-type: none"> Sintrom® < Préviscan® < Coumadine® Récupération en 24-48 heures à l'arrêt du traitement
CONTRE-INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> Neurochir, trauma crânien, AVC hémorragique récent HTA sévère non contrôlée UGD évolutif (prouvé par FOGD) Diathèse hémorragique Insuffisance hépatocellulaire ou insuffisance rénale sévères Grossesse : 1^{er} trimestre (tératogène + hémorragique) et dernier mois de grossesse (les AVK traversent la barrière placentaire) Allaitement (sauf la Coumadine®) Niveau psychique du patient insuffisant pour garantir une prise régulière du ttt et une surveillance biologique adéquate ++ Médicaments : injections IM et intra-articulaires, aspirine forte dose, miconazole
EFFETS SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> Hémorragies Réactions allergiques (indanedione) : <ul style="list-style-type: none"> Allergies rares mais graves : réactions cutanées, leuconéutropénie, thrombopénie, néphropathie, hépatite (rare avec la fluindione) L'indanedione a été retirée du marché à cause de ces effets secondaires Effets propres aux coumariniques : <ul style="list-style-type: none"> Gastralgies, nausées, urticaire, alopecie, ulcérations buccales (Sintrom®) Embryopathie (coumarinique) : <ul style="list-style-type: none"> Responsable d'aplasies nasales, de calcifications épiphysaires, de retard psychomoteur
MODALITES DE PRESCRIPTION	<ul style="list-style-type: none"> AVANT DE DEBUTER LES AVK : <ul style="list-style-type: none"> Éliminer une CI, une interaction médicamenteuse, un trouble de l'hémostase (INR, TCA, NFS-plaquettes), une IR ou IHC Établir une carte de groupe sanguin Débuter le traitement à 1 cp par jour (3/4 si sujet âgé, poids faible, insuffisance hépatique ou rénale modérée) et doser l'INR 48 à 72 h après (selon pharmacocinétique) MODIFIER LA POSOLOGIE PAR 1/4 DE CP : <ul style="list-style-type: none"> Surveillance ultérieure des INR 48 à 72 h après toute modification de la posologie Puis toutes les semaines jusqu'à stabilisation sur 2 prélèvements successifs Puis mensuel Contrôler l'INR en cas d'hémorragie, d'affection (diarrhée ou vomissements prolongés, cholestase) ou de traitement susceptible d'interférer avec les AVK

	<ul style="list-style-type: none"> • EDUCATION fondamentale : <ul style="list-style-type: none"> - Remettre au patient une carte « patient sous anticoagulants oraux » à porter en permanence et un carnet sur lequel seront consignés l'indication, la nature, la posologie de l'AVK et les résultats des INR - Proscrire formellement sous AVK : <ul style="list-style-type: none"> × Toute injection intramusculaire × Extraction dentaire × Pratique de sports violents - Déconseiller la prise régulière d'aliments riches en vitamine K (épinards, choux et foie surtout)
RELAIS HEPARINE AVK	<ul style="list-style-type: none"> • DEBUTER LE TRAITEMENT AVK : <ul style="list-style-type: none"> - RELAIS PRECOCE (J1-J2) - POURSUIVRE L'HEPARINE A DOSES EFFICACES JUSQU'A CE QUE 2 INR A 24 H D'INTERVALLE SOIENT DANS LA ZONE THERAPEUTIQUE - INR à 48-72 h après le début des AVK ou après toute modification de dose • ARRET DE L'HEPARINE DES LE 2^{EME} INR EFFICACE


	Pathologies	INR	Durée
Maladie thrombo-embolique (EP, TVP)	Cause transitoire	2-3	3 mois
	Idiopathique		6 mois
	Si récidive		Au moins 1 an
	Syndrome des APL, thrombophilie congénitale		Variable A vie
FA	Si ATCD AVC/AIT, insuffisance cardiaque, valvulopathie, HTA, diabète Age > 75 ans, thrombus OG	2-3	A vie
	Si FA valvulaire ou sur prothèse	2,5-3,5	
	Prothèse valvulaire cardiaque	Bioprothèse et (plastie) en rythme sinusal	2-3
Mécanique aortique à ailettes et en rythme sinusal Bioprothèse et (plastie) en FA		A vie	
Prothèse mécanique en position mitrale sans FA			2,5-3,5
Prothèse mécanique en position mitrale avec FA			3-3,5

ITEM 175

F THROMBOLYTIQUES

MECANISME D'ACTION	<ul style="list-style-type: none"> • THROMBOLYTIQUES OU FIBRINOLYTIQUES • LYSE DU THROMBUS FIBRINO-PLAQUETTAIRE • Type : <ul style="list-style-type: none"> - ACTILYSE[®] (altéplase) - METALYSE[®] (tenecteplase) - RETEPLASE[®] (rapilysine)
INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • SCA ST + EVOLUANT DEPUIS MOINS DE 6 HEURES (ex. : Metalyse[®]) • Embolie pulmonaire massive aiguë avec compliquée de choc cardiogénique (ex. : Actilyse[®]) • AVC ischémique à la phase aiguë (dans les 3 premières heures)
CONTRE-INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Contre-indications absolues : <ul style="list-style-type: none"> - AVC hémorragique - AVC ischémique < 6 mois - Lésions SNC ou tumeur - Traumatisme majeur ou chirurgie ou TC inférieur à 3 semaines - Hémorragie digestive inférieure à 1 mois - Trouble de la coagulation connu - Dissection aortique • Contre-indications relatives : <ul style="list-style-type: none"> - AVC ischémique > 6 mois - Traitement par anticoagulants oraux - Grossesse ou <i>post-partum</i> < 1 semaine - Points de ponction non compressibles - RCP traumatique

	<ul style="list-style-type: none"> - HTA réfractaire avec PAS > 180 mmHg - IHC - Endocardite infectieuse - UGD actif
EFFETS SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Hémorragies majeures notamment cérébro-méningées et digestives • Hémorragies mineures (épistaxis, hématomes ou points de ponction) • Réactions allergiques

SYNTHESE ET MOTS CLES		
<ul style="list-style-type: none"> • Aspirine : double rôle anti-inflammatoire (forte posologie) et anti-agrégant plaquettaire (faible posologie). • Clopidogrel • Anti-GP2B3A : rôle à la phase aiguë des SCA. • Héparine non fractionnée <i>versus</i> héparine de bas poids moléculaire : à préférer dans les cas d'insuffisance rénale. • Surveillance plaquettaire. • Thrombolyse : SCA de moins de 6 heures, AVC ischémique de moins de 3 heures, EP massive. 		

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 175

Année	Source	Titre
2011	HAS	Biologie des anomalies de l'hémostase - Rapport d'évaluation

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 175

Année	Contenu
2004	Dossier 4 et dossier 8
2005	Dossier 2
2007	Dossier 9
2008	Dossier 3
2009	Dossier 3 et dossier 8
2011	Dossier 6

ACCIDENTS DES ANTICOAGULANTS

Item
182
-
Module 11
Partie I

Chapitre 23

CHAPITRE TRANSVERSALITE



OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.



MOTS CLES

- Hématome du psoas
- Hémarthrose
- Interactions médicamenteuses
- Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

Pour mieux comprendre

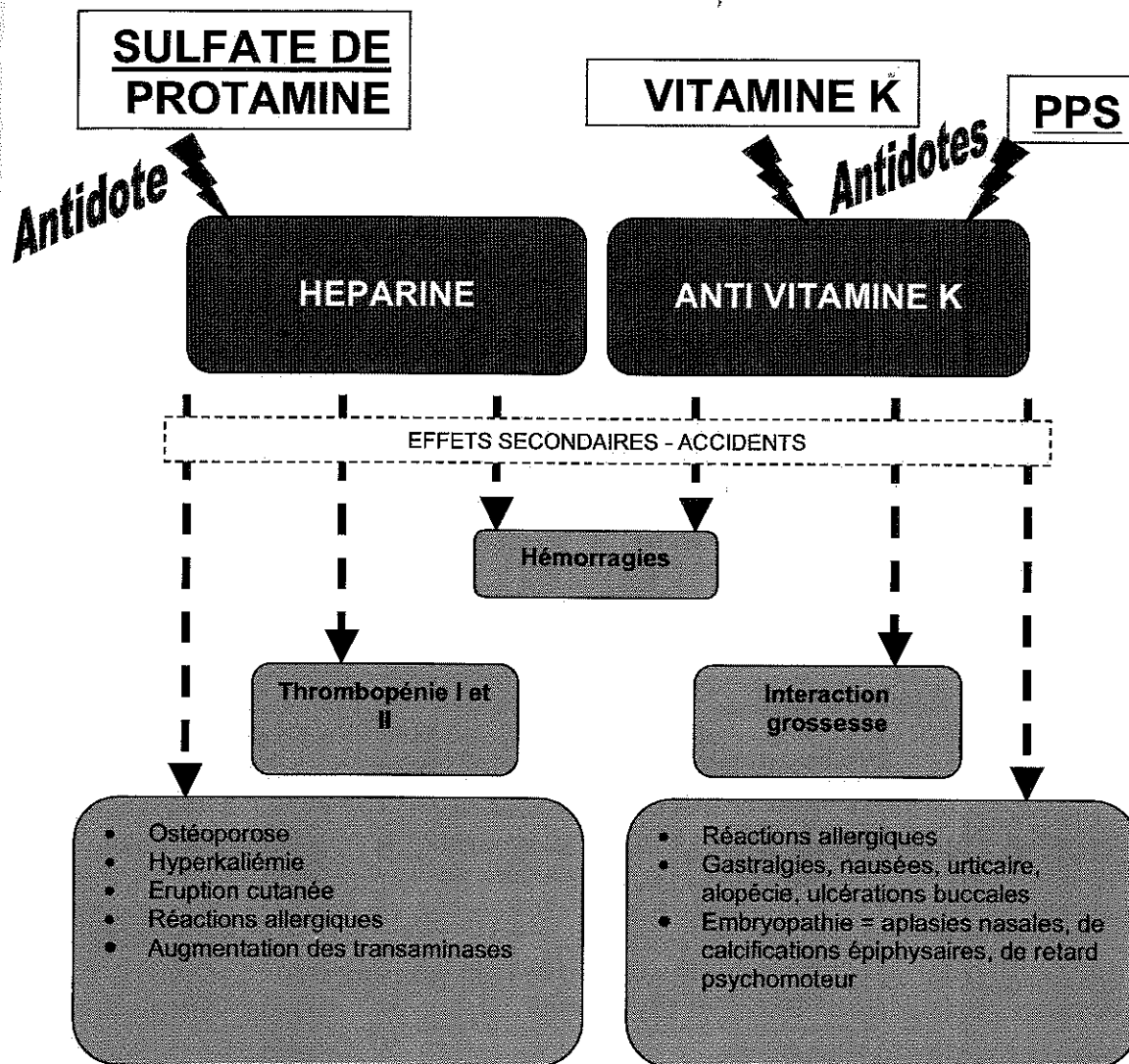
- 2 types de TIH :
- Type 1 (bénin, asymptomatique, dans les premiers jours, supérieur à 100 G/L) : réaction non immune, causée par un effet direct de l'héparine sur l'activation plaquettaire.
- Type 2 (sévère, entre J3 et J10 le plus souvent lors de la 1^{ère} exposition) : mécanisme immunologique par lequel les immunoglobulines G se lient au complexe héparine-PF₄ (facteur plaquettaire 4) qui, à son tour, se lie au récepteur Fc plaquettaire. Ce mécanisme provoque une activation et une agrégation plaquettaires, et une libération de PF₄ qui potentialisent l'activité plaquettaire. Des complications thrombo-emboliques veineuses ou artérielles surviendraient chez 30 à 75% des patients suite à la TIH et peuvent mener à l'amputation d'un membre, à un infarctus du myocarde ou à un accident cérébro-vasculaire. Des complications hémorragiques peuvent également survenir chez 5% des patients.

ITEM 182

A INTRODUCTION

Les accidents des anticoagulants sont le plus souvent liés à l'administration d'héparine non fractionnée (HNF), d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou à la prise d'antivitamines K (AVK). Les principaux accidents sont essentiellement hémorragiques, liés à un surdosage ou non. Les autres accidents sont plus rares mais peuvent être graves, notamment les thrombopénies induites par l'héparine (TIH). L'ensemble de ces pathologies est à connaître pour l'ECN, ayant fait l'objet d'un référentiel HAS en 2008, et notamment sur la prise en charge du surdosage en AVK.

B GENERALITES



C HEMORRAGIES

1	HEPARINE
FACTEURS FAVORISANTS	<p>Traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voie d'administration (HNF IV discontinuée) • Durée • Intensité de l'anticoagulation • Qualité du suivi de l'anticoagulation <p>Patient</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age > 70 ans (élimination rénale ralentie) • Pathologies associées : <ul style="list-style-type: none"> – Insuffisance rénale – Déficit en facteurs de la coagulation – Lésion cérébrale ou digestive méconnue, susceptible de saigner – Insuffisance hépatique – Traumatismes récents ou potentiels • Traitements associés : <ul style="list-style-type: none"> – Aspirine, ticlopidine, clopidogrel, anti-GP lib/IIIa, thrombolytiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, dextran, corticoïdes augmentent le risque hémorragique – Ponction pleurale, péricardique ou artérielle • Grossesse : <ul style="list-style-type: none"> – Produits autorisés : HNF et enoxaparine (HBPM) – Risque accru de prématurité, de mort fœtale, d'hémorragie utéro-placentaire (surtout à l'accouchement) – Arrêt nécessaire du traitement en cas d'anesthésie péridurale – Allaitement possible (pas de passage dans le lait maternel)
	<p>FORMES CLINIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémorragies extériorisées : <ul style="list-style-type: none"> – Epistaxis, gingivorragies – Hémoptysies – Métrorragies, hématuries – Hémorragies digestives • Hémorragies non extériorisées : <ul style="list-style-type: none"> – Hématomes des parties molles (plan cutané, psoas...) – Hémorragies intracrâniennes • Accidents asymptomatiques ne se manifestant que par une anémie ferriprive
	<p>EXAMENS PARACLINIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'un surdosage : <ul style="list-style-type: none"> – TCA (HNF) – Mesure d'activités anti-IIa ou anti-Xa (HBPM) – Héparinémie intéressante en cas de discordance entre les taux d'héparine utilisée et le TCA (insuffisance rénale) – Plaquettes à la recherche d'une thrombopénie liée à l'héparine – Bilan d'hémostase complet à la recherche d'une autre cause • Recherche des conséquences : <ul style="list-style-type: none"> – Hémoglobine, Hémocue® – Autres examens orientés en fonction de la clinique : échocardiographie, échographie abdominale, scanner cérébral ou thoraco-abdominal, endoscopie digestive...

TRAITEMENT	<p>Traitement variable selon l'importance et la localisation de l'hémorragie :</p> <ul style="list-style-type: none"> Traitement du surdosage : <ul style="list-style-type: none"> ARRÊT IMMÉDIAT ET TOTAL DU TRAITEMENT DIMINUTION DE DOSE ANTIDOTE : SULFATE DE PROTAMINE EN IVL Traitement symptomatique de l'hémorragie : <ul style="list-style-type: none"> Remplissage Transfusion de CG si nécessaire Traitement local 										
	<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">HNF</td><td>TCA ≥ 5</td><td> <ul style="list-style-type: none"> Arrêt 1 heure Diminuer la dose de 100 UI/h Contrôle TCA à H4 Relais AVK si possible </td></tr> <tr> <td>TCA ≥ 5, hémorragie massive</td><td> <ul style="list-style-type: none"> Traitement symptomatique de l'hémorragie Arrêt de l'héparine Sulfate de protamine (1 mg neutralise 100 U d'HNF) Contrôle TCA à H4 </td></tr> <tr> <td rowspan="2">HBPM</td><td>Anti-Xa > 1</td><td> <ul style="list-style-type: none"> Diminuer les doses de 10 à 20 UI/kg/j Contrôle anti-Xa à H4 </td></tr> <tr> <td>anti-Xa > 1 et hémorragies massives</td><td> <ul style="list-style-type: none"> Arrêt de l'HBPM Sulfate de protamine (neutralise moins bien les HBPM) Traitement symptomatique de l'hémorragie Contrôle anti-Xa à H4 </td></tr> </table>	HNF	TCA ≥ 5	<ul style="list-style-type: none"> Arrêt 1 heure Diminuer la dose de 100 UI/h Contrôle TCA à H4 Relais AVK si possible 	TCA ≥ 5 , hémorragie massive	<ul style="list-style-type: none"> Traitement symptomatique de l'hémorragie Arrêt de l'héparine Sulfate de protamine (1 mg neutralise 100 U d'HNF) Contrôle TCA à H4 	HBPM	Anti-Xa > 1	<ul style="list-style-type: none"> Diminuer les doses de 10 à 20 UI/kg/j Contrôle anti-Xa à H4 	anti-Xa > 1 et hémorragies massives	<ul style="list-style-type: none"> Arrêt de l'HBPM Sulfate de protamine (neutralise moins bien les HBPM) Traitement symptomatique de l'hémorragie Contrôle anti-Xa à H4
HNF	TCA ≥ 5		<ul style="list-style-type: none"> Arrêt 1 heure Diminuer la dose de 100 UI/h Contrôle TCA à H4 Relais AVK si possible 								
	TCA ≥ 5 , hémorragie massive	<ul style="list-style-type: none"> Traitement symptomatique de l'hémorragie Arrêt de l'héparine Sulfate de protamine (1 mg neutralise 100 U d'HNF) Contrôle TCA à H4 									
HBPM	Anti-Xa > 1	<ul style="list-style-type: none"> Diminuer les doses de 10 à 20 UI/kg/j Contrôle anti-Xa à H4 									
	anti-Xa > 1 et hémorragies massives	<ul style="list-style-type: none"> Arrêt de l'HBPM Sulfate de protamine (neutralise moins bien les HBPM) Traitement symptomatique de l'hémorragie Contrôle anti-Xa à H4 									
<p>Sulfate de protamine :</p> <ul style="list-style-type: none"> Type : forme un complexe inactif avec l'héparine (inhibe unité par unité l'activité anti-IIa, mais ne neutralise que partiellement l'activité anti-Xa) Voie d'administration : IV lente Effets secondaires : hypotension transitoire avec bradycardie, flush, dyspnée Dose variable selon : <ul style="list-style-type: none"> La dose d'héparine injectée Le délai qui sépare de la dernière injection d'héparine Le mode d'administration de l'héparine 											
PREVENTION	<p>RESPECTER LES CONTRE-INDICATIONS :</p> <ul style="list-style-type: none"> INSUFFISANCE RENALE SEVERE (clairance de la créatinine < 30 mL/min) = contre-indication absolue au traitement curatif par HBPM HYPERSENSIBILITE AUX HEPARINES Lésion organique susceptible de saigner, antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique... Endocardite infectieuse aiguë (en dehors de celle survenant sur prothèse mécanique) ... 										
	<p>ADAPTER LE TRAITEMENT :</p> <ul style="list-style-type: none"> Posologies en fonction de la pathologie Connaître les demi-vies des produits : 1 h pour HNF-IV et 4 h pour HBPM <p>SURVEILLER :</p> <ul style="list-style-type: none"> TCA, HEPARINEMIE NUMERATION PLAQUETTAIRE Activité anti-XA (HBPM) : <ul style="list-style-type: none"> Non systématique, indiqué pour juger de la sensibilité individuelle des patients (patients âgés, insuffisants rénaux) Prélèvements à faire au 2^{ème} jour de traitement, entre la 4^{ème} et 6^{ème} heure après l'injection 										

FACTEURS
FAVORISANTS**Traitement :**

- **Intensité** de l'anticoagulation (INR cible)
- **Stabilité du traitement**
- **Qualité du suivi** de l'anticoagulation par l'INR
- **Durée**

Patient :

- **Age > 70 ans :**
 - Altération des fonctions rénales et hépatiques
 - Interactions médicamenteuses
 - Suivi du traitement (problèmes d'observance liés à des troubles mnésiques)
 - Chutes possibles liées à l'instabilité à la marche
 - Dénutrition
 - Erreurs diététiques
- **Pathologies associées :**
 - **Déficit en facteurs de la coagulation**
 - Etat psychiatrique ou facteurs sociaux
 - Insuffisance rénale et hépatique
 - Lésion cérébrale ou digestive méconnue, susceptible de saigner
 - HTA
- **Traitements et aliments**

Facteurs modifiant la sensibilité aux AVK :

- **Déséquilibre** du rapport vitamine K/AVK, lié à :
 - **Troubles digestifs** (modifiant la vitesse de transit ou l'absorption du médicament) :

Mécanisme	Potentialisation	Inhibition
Absorption digestive	↑ ralentisseurs du transit	↓ Questran®, laxatifs, Sucralfat

- **Régime alimentaire** : aliments riches en vitamine K1 et pris en grande quantité (choux, choucroute, épinards et tous les légumes à feuilles vertes, carottes, crudités, abats, céréales)
- **Pathologies** : hyperthyroïdie, cancer, états inflammatoires
- **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES** (représentant des contre-indications ou nécessitant des adaptations posologiques) :

Mécanisme	POTENTIALISATION	INHIBITION
Liaison AVK-albumine	↑ la fraction libre des AVK AINS, sulfamide, lévothyrox, fibres, statines	
Catabolisme hépatique	↓ Daktarin, Triflucan®, Tagamet®, Flagyl®, métronidazole, cimétidine	↑ inducteurs enzymatiques : barbituriques, Tégrétol®, rifampicine, Di-hydan®, phénytoïne
Synthèse des facteurs vitamine K-dépendants	↓ AINS, IHC, Cordarone®, cholestase	↑ œstrogènes, corticoïdes, apport de vitamine K

- Risque de **surdosage progressif** notamment en cas de résistance aux AVK primaire ou secondaire

EXAMENS PARACLINIQUES	<ul style="list-style-type: none"> Recherche d'un surdosage : <ul style="list-style-type: none"> INR PLAQUETTES ET BILAN D'HEMOSTASE COMPLET à la recherche d'une autre cause Recherche des conséquences : <ul style="list-style-type: none"> Hémoglobine, hémoq Autres examens orientés en fonction de la clinique : échocardiographie, échographie abdominale, scanner cérébral ou thoraco-abdominal, endoscopie digestive... 								
TRAITEMENT	<p>Traitement variable selon l'importance et la localisation de l'hémorragie :</p> <ul style="list-style-type: none"> Traitement du surdosage : <ul style="list-style-type: none"> Arrêt immédiat et total du traitement Saignement mineur : <ul style="list-style-type: none"> × VITAMINE K PER OS OU IV × DIMINUTION DE LA DOSE (INR) Saignement majeur : <ul style="list-style-type: none"> × Administration de PPSB EN IV <table border="1" data-bbox="492 698 1307 1178"> <tr> <td>INR < 5, pas de saignement</td><td>Sauter la prochaine prise Nouveau cycle de contrôle de l'INR</td></tr> <tr> <td>INR 5-9, saignement minime/absent</td><td>Traitement de la cause hémorragique Arrêt des AVK jusqu'à normalisation de INR 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> Diminuer les prochaines doses Nouveau cycle d'INR</td></tr> <tr> <td>INR > 9, saignement modéré</td><td>Hospitalisation, arrêt de INR Traitement de l'hémorragie vitamine K 3 à 5 mg <i>per os</i> Diminuer les doses, nouveau cycle d'INR</td></tr> <tr> <td>INR > 20 ET/OU saignement majeur</td><td>Hospitalisation Arrêt des AVK, vitamine K 10 mg IV PPSB IV, traitement de l'hémorragie Selon l'INR vitamine K à 12 heures Diminuer les doses, nouveaux cycles d'INR</td></tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> Traitement symptomatique de l'hémorragie : <ul style="list-style-type: none"> Remplissage Transfusion de CG si nécessaire Traitement local 	INR < 5, pas de saignement	Sauter la prochaine prise Nouveau cycle de contrôle de l'INR	INR 5-9, saignement minime/absent	Traitement de la cause hémorragique Arrêt des AVK jusqu'à normalisation de INR 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> Diminuer les prochaines doses Nouveau cycle d'INR	INR > 9, saignement modéré	Hospitalisation, arrêt de INR Traitement de l'hémorragie vitamine K 3 à 5 mg <i>per os</i> Diminuer les doses, nouveau cycle d'INR	INR > 20 ET/OU saignement majeur	Hospitalisation Arrêt des AVK, vitamine K 10 mg IV PPSB IV, traitement de l'hémorragie Selon l'INR vitamine K à 12 heures Diminuer les doses, nouveaux cycles d'INR
INR < 5, pas de saignement	Sauter la prochaine prise Nouveau cycle de contrôle de l'INR								
INR 5-9, saignement minime/absent	Traitement de la cause hémorragique Arrêt des AVK jusqu'à normalisation de INR 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> Diminuer les prochaines doses Nouveau cycle d'INR								
INR > 9, saignement modéré	Hospitalisation, arrêt de INR Traitement de l'hémorragie vitamine K 3 à 5 mg <i>per os</i> Diminuer les doses, nouveau cycle d'INR								
INR > 20 ET/OU saignement majeur	Hospitalisation Arrêt des AVK, vitamine K 10 mg IV PPSB IV, traitement de l'hémorragie Selon l'INR vitamine K à 12 heures Diminuer les doses, nouveaux cycles d'INR								
PREVENTION LORS DE LA PRESCRIPTION	<ul style="list-style-type: none"> Respecter les contre-indications aux AVK (AVC hémorragique de moins de 1 semaine, traumatisme crânien récent, intervention chirurgicale récente, ulcère gastro-duodénal évolutif, varices œsophagiennes, insuffisance rénale et hépatique graves, troubles cognitifs ou mnésiques rendant l'observance thérapeutique aléatoire...) Connaître les INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, les aliments contre-indiqués Limiter le traitement dans le temps (suivre notamment les recommandations concernant la durée du traitement anticoagulant après maladie thrombo-embolique) Eviter INR > 4,5 EVITER INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES, PRENDRE DES PRECAUTIONS EN CAS DE SOINS DENTAIRES Connaître les principales zones thérapeutiques à atteindre : <ul style="list-style-type: none"> INR entre 2 et 3 : <ul style="list-style-type: none"> × Prévention et traitement des thromboses veineuses et embolies pulmonaires × Prévention des embolies systémiques en cas de prothèse biologique ou de fibrillation atriale sans atteinte valvulaire INR entre 3 et 4,5 : <ul style="list-style-type: none"> × Prothèse valvulaire mécanique d'ancienne génération, embolies systémiques récidivantes Relais héparine-AVK : superposition des 2 traitements durant 3-4 jours ; surveillance par TCA, INR, voire héparinémie 								

INFORMATION D'UN PATIENT SOUS AVK	<ul style="list-style-type: none"> • Carnet d'anticoagulant • Effet, rôle, nécessité des AVK • Surveillance régulière par INR, au moins 1 fois/mois ; résultat à communiquer le jour même au médecin traitant ; INR cible ; contacter le médecin si l'INR est en dehors de la cible prescrite • Surveiller l'apparition de saignements ; contacter le médecin si saignement • EVITER : les sports violents, les travaux dangereux (scies, tronçonneuse), la consommation d'OH • Ne pas modifier ou interrompre le traitement sans avis médical • Prise médicamenteuse unique à heure fixe, chaque jour • Ne jamais prendre seul : AINS, aspirine, ABT, somnifère, miconazole • Consommer modérément les aliments riches en vitamine K : choux etc... • Nom, adresse, téléphone du médecin traitant et du cardiologue • Indication du traitement par AVK, INR souhaité, traitement associé, date début et durée prévue du traitement
-----------------------------------	--

ITEM 182

D THROMBOPENIE ET HEPARINE

2	THROMBOPENIE INDUITE A L'HEPARINE	
TYPE	TYPE 1	TYPE 2
FREQUENCE	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquente • 20% avec HNF 	<ul style="list-style-type: none"> • Rare • 3% avec HNF • (1% avec HBPM)
THROMBOPENIE	Diminution modérée des plaquettes < 30%	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction importante des plaquettes > 40% • Ou < 100.000/MM³
DELAI DE SURVENUE	Dans les 1 ^{ers} jours	<ul style="list-style-type: none"> • Après le 5^{ème} JOUR • Plus court si traitement par héparine dans les 3 mois précédents • Plus long si HBPM • Exceptionnellement après le 21^{ème} jour
MECANISME	Non immunologique	<ul style="list-style-type: none"> • Immunologique • PAR IMMUNISATION CONTRE LE COMPLEXE HEPARINE - FP4 ANTIHEPARINE DES PLAQUETTES
SEVERITE	<ul style="list-style-type: none"> • Bénigne • Transitoire • Non compliquée 	<ul style="list-style-type: none"> • Sévère • Compiquée
COMPLICATIONS	Rares	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquentes et graves • Associées parfois à un tableau de coagulopathie de consommation (CVD) • THROMBOSES artérielles (cérébrales, coronaires, des membres...) • Thromboses veineuses extensives (30 à 40% des cas) • HEMORRAGIES, avec mortalité dans 20 à 30% des cas
TRAITEMENT	Ne nécessite pas l'arrêt du traitement héparinique	Cf. ci-après

PRISE EN CHARGE D'UNE THROMBOPENIE DE TYPE 2

- THROMBOPENIE
- SEVERE
- APRES LE 5^{ème} JOUR
- SOUS HEPARINE

PAS d'autre raison
de faire une thrombopénie

La clinique prime
Pas de bilan biologique

**THROMBOPENIE DE
TYPE II**

AUTRES RAISONS
de faire une thrombopénie

- Infectieuse
- Médicamenteuse
- Post-CEC
- Pathologies multiples

**Bilan biologique pour préciser le
diagnostic :**

- Tests fonctionnels (agrégation plaquettaire)
- Tests immunologiques ELISA :
identification d'ANTICORPS ANTI-FP4

Discuter l'arrêt de l'héparine car tests
comportant quelques faux négatifs

Traitement

- **ARRET** de l'héparine (HBPM, HNF)
- **MEDICAMENTS DE SUBSTITUTION DE L'HEPARINE** (cf.) :
 - Danaparoiide sodique (Orgaran®)
 - Lépirudine (Refludan®)
- AVK de durée de vie courte :
 - Jamais seul
 - Secondairement, lors de la réascension des plaquettes
- **JAMAIS** de transfusion de plaquettes

Surveillance

- **NFS AVEC NUMERATION PLAQUETTAIRE** (au moins 2/semaine)
- Danaparoiide sodique (Orgaran®) : anti-Xa
- Lépirudine (Refludan®) :
 - TCA
 - Temps d'écarine (ECT) sur plasma ou sur sang total
 - Activité antithrombine plasmatique par méthode chromogénique

	Orgaran® Danaparoiide sodique	Refludan® Lépirudine
MODE D'ACTION	<ul style="list-style-type: none"> ACTION ANTI-XA INHIBITION DE FORMATION DE THROMBINE 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibiteur direct de la thrombine humaine Bloque tous les effets de la thrombine, notamment la transformation du fibrinogène en fibrine, et l'activation plaquettaire
RISQUE MAJEUR	<ul style="list-style-type: none"> Réactivité croisée avec les héparines avec inefficacité (persistance de la thrombopénie et thromboses) 	<ul style="list-style-type: none"> Hémorragies
VOIE D'ADMINISTRATION	<ul style="list-style-type: none"> SC ou IVSE 	<ul style="list-style-type: none"> IVSE
SURVEILLANCE	<ul style="list-style-type: none"> Anti-Xa 	<ul style="list-style-type: none"> TCA Temps d'écarine (ECT) sur plasma ou sur sang total Activité antithrombine plasmatique par méthode chromogénique
TRAITEMENT PREVENTIF DE LA THROMBOPENIE DE TYPE II	<ul style="list-style-type: none"> Utilisation des héparines uniquement dans les indications validées Utilisation préférentielle d'HBPM par rapport à HNF Si possible, ne pas dépasser 1 semaine de traitement par héparine Demander une NUMERATION PLAQUETTAIRE AU MOINS 2 FOIS/SEMAINE si le traitement dépasse 5 jours RELAIS PRECOCE PAR AVK Respecter les contre-indications au traitement héparinique (y compris les d'antécédents de TIH) 	

ITEM 182

E GROSSESSE ET AVK

INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT DURANT LA GROSSESSE	<p>Plan préventif en cas de risque élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> De thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire De fibrillation atriale avec oreillette gauche dilatée De prothèse valvulaire mécanique <p>Plan curatif :</p> <ul style="list-style-type: none"> Maladie thrombo-embolique 	
PHYSIOPATHOLOGIE	<p>Le faible poids moléculaire des AVK permet le passage à travers la barrière placentaire et expose principalement à :</p> <ul style="list-style-type: none"> RISQUE TERATOGENE AU COURS DU 1^{er} TRIMESTRE (de la 6^{ème} à la 12^{ème} semaine) Risque hémorragique (pour la mère et l'enfant) en fin de grossesse 	
EN PRATIQUE	1 ^{er} TRIMESTRE	<ul style="list-style-type: none"> Contre-indiqué Tératogène Relais héparine standard (HBPM contre-indiquées)
	2 ^{ème} TRIMESTRE	<ul style="list-style-type: none"> Autorisé (pour les cas indispensables)
	3 ^{ème} TRIMESTRE	<ul style="list-style-type: none"> Contre-indiqué Risque hémorragique Relais héparine standard (HBPM contre-indiquées)
	ACCOUCHEMENT	<ul style="list-style-type: none"> Contre-indiqué Risque hémorragique
	ALLAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> La warfarine (Coumadine®) peut être utilisée (absence de passage dans le lait maternel)

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Hémorragie liée à une héparinothérapie : prise en charge hospitalière, compensation des pertes sanguines si nécessaire, +/- antidote de l'héparine (sulfate de protamine).
- Thrombopénie induite par l'héparine : risque thrombotique majeur, numération plaquettaire bihebdomadaire lors d'un traitement par HNF ou HBPM, traitement préventif par brèves durées d'héparinothérapie (relais précoce par AVK), utilisation préférentielle des HBPM ou du fondaparinux par rapport aux HNF, respect strict des indications d'héparine. Traitement en cas de TIH : arrêt de l'héparine, substitution par un autre antithrombotique (le plus souvent, danaparoiide sodique).
- Accident hémorragique lié aux AVK : hospitalisation, arrêt des AVK, éventuel geste hémostatique, mesure de l'INR en urgence, correction de l'hypovolémie et des pertes sanguines, administration en urgence de facteurs de coagulation (PPSB) et de vitamine K.

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 182

Année	Source	Titre
2008	HAS	Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier
2005	HAS	Recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 182

Année	Contenu
2004	Dossier 4 : thrombopénie induite par l'héparine
2009	Dossier 3 : hémorragie sous AVK
2011	Dossier 6 : hémorragie sous AVK

ASTHENIE ET FATIGABILITE

Item
186

Module 11
Partie I

Chapitre 24

CHAPITRE TRANSVERSALITE



OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.



MOTS CLES

- Fatigue *versus* asthénie
- Syndrome de fatigue chronique

Pour mieux comprendre

- Caractères séméiologiques différenciateurs entre fatigue organique et psychique : fatigue à prédominance vespérale ne s'accompagnant pas ou peu de modification de l'état mental, à prédominance de fatigabilité musculaire, liée à l'effort, constante d'un jour à l'autre, améliorée par le repos est plus probablement organique qu'une fatigue à prédominance matinale, d'une grande variabilité d'un jour à l'autre, pour laquelle le repos, est inefficace voire aggravant, qui est levée lors de certaines activités, est plus probablement psychique d'autant plus qu'elle est accompagnée de signes fonctionnels riches et variés, contrastant avec l'absence d'altération de l'état général.

ITEM 186

A INTRODUCTION

La fatigue est un phénomène physiologique induit par une activité excessive et qui régresse habituellement avec le repos. Cependant, elle peut apparaître anormale par son caractère trop précoce, trop intense ou trop prolongé. L'asthénie est une sensation de difficulté et d'incapacité à réaliser les activités quotidiennes. Plus ou moins permanente, à la fois physique et psychique, elle conduit un sujet à consulter lorsqu'il n'en perçoit pas l'origine ou que ce phénomène retentit à l'excès sur sa vie courante.

En pratique, les étiologies sont le plus souvent intriquées, avec une *fatigue réactionnelle* à des conditions de vie éprouvantes et/ou un état hygiéno-nutritionnel délétère, une *fatigue d'origine somatique*, liée à une pathologie organique voire une *fatigue d'origine psychique*, sous-tendue par un trouble anxieux voire dépressif.

Une difficulté particulière est liée à l'émergence depuis une vingtaine d'années du syndrome dit « de fatigue chronique », dont la durée supérieure à 6 mois conduit souvent le malade à de nombreux recours médicaux alors que l'origine de ce trouble reste imparfaitement établie (déclenchement infectieux et pérennisation psychosomatique probable).

Ces manifestations fréquentes motivent 1 à 3% des consultations en médecine générale.

ITEM 186

B ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE ASTHENIE


SIGNES D'APPEL	<p>Signes d'appel à rechercher de façon systématique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • FIEVRE • AMAIGRISSEMENT • ANOREXIE • ADENOPATHIES • SYNDROME TUMORAL • ABOLITION DES POULS TEMPORAUX • ... <p>Autres signes d'appel à rechercher en fonction de l'orientation étiologique</p>
ETIOLOGIES	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatoire et médecine interne : MALADIE DE HORTON, autres pathologies auto-immunes (cf chapitres concernés) • Endocriniennes et métaboliques : insuffisance surrénale, hypothyroïdie, anémie, diabète • Néoplasiques : cancers solides, hémopathies malignes • Infections : hépatite chronique, VIH, tuberculose • Musculaire : syndrome myogène • Neurologique : myasthénie • Psychiatrique : dépression, troubles anxieux, troubles du sommeil
BILAN	<p>Bilan minimum :</p> <ul style="list-style-type: none"> • NFS • VS • CRP • Ionogramme sanguin • Urée, créatininémie • Bilan hépatique • Glycémie, TSH, ferritine... <p>Bilan minimum en cas de doute sur une origine inflammatoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • FAN, anticorps anti-DNA natifs, ANCA, anti-ECT, latex et Waler-Rose, • Cryoglobuline • Complément sérique • Immuno-électrophorèse des protéines sériques... <p>Bilan à compléter en fonction de l'orientation étiologique</p>

ITEM 186

C CAS DE LA FIEVRE PROLONGEE

DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • On appelle fièvre prolongée une fièvre supérieure à 38,3°C à plusieurs reprises, et ce durant au moins 20 jours • Elle est dite inexpliquée si aucun diagnostic étiologique n'a pu être établi après 1 semaine d'hospitalisation
CAUSES	<ul style="list-style-type: none"> • Infections (30 à 40%) • Inflammations (20%) • Néoplasies (20%) • Endocrinopathies • Vasculaires • Métaboliques • Factices (2%) • Dysrégulation thermique autonome • Origine inconnue (15% en moyenne)

CAUSES INFLAMMATOIRES	Collagénoses (15%) :
	<ul style="list-style-type: none"> • MALADIE DE HORTON chez le sujet âgé, panartérite noueuse et autres vascularites • Polyarthrite rhumatoïde • Lupus érythémateux disséminé, maladie de Still
	Granulomatoses (5%) :
	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidose, maladies de Behçet, Takayasu, Crohn
	Divers :
	<ul style="list-style-type: none"> • Entéropathies inflammatoires (Crohn, RCH...), fibrose rétropéritonéale, corps étranger post-chirurgical, maladie périodique

SYNTHESE ET MOTS CLES		
<ul style="list-style-type: none"> • Démarche étiologique : 39% de causes organiques, 41% de causes psychiques, 12% de causes mixtes, 8% de causes indéterminées. • Etiologies organiques : infectieuse, toxique ou médicamenteux, endocrinienne ou métabolique, neurologie ou musculaire, hémodynamique, cancéreuse, inflammatoire, défaillance d'organe... • Syndrome de fatigue chronique : fatigue persistante ou récidivante évaluée cliniquement, inexpiquée, de début précis, n'étant pas le résultat d'un exercice en cours et n'étant pas particulièrement améliorée par le repos, avec une réduction sensible des niveaux préalables d'activités sociales personnelles éducatives de loisirs. 		

Conférences de consensus - Recommandations			ITEM 186
Année	Source	Titre	
	-	-	

Sujets tombés à l'ECN		ITEM 186
Année	Contenu	
2004	Dossier 9 : mononucléose infectieuse	
2005	Dossier 8 : insuffisance surrénalienne lente	

MALAISE, PERTE DE CONNAISSANCE, CRISE COMITIALE CHEZ L'ADULTE

Item
209

Module 11
Partie I

Chapitre 25

CHAPITRE TRANSVERSALITE



OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.



MOTS CLES

- Syncope
- Lipothymie
- Holter rythme des 24 heures
- Etiologies cardiologiques

Pour mieux comprendre

- **Syncope** : perte de conscience et du tonus postural, brutale, complète, de durée brève, avec récupération complète spontanée, liée à une hypo-perfusion cérébrale globale et transitoire (ce qui l'individualise au sein des pertes de connaissance brèves).
- **Lipothymie** : même physiopathologie : ischémie cérébrale, mais simple obnubilation, sans perte de conscience vraie, à début et fin plus progressifs et de durée généralement plus longue. Bien plus fréquente, ses étiologies peuvent être les mêmes.

ITEM 209

A INTRODUCTION

La syncope est un symptôme en médecine omnipratricienne. Un bilan étiologique s'impose, mais dans 30 à 40% des cas, les syncopes restent sans étiologie.

La 1^{ère} étape du diagnostic fait appel à l'interrogatoire aidé de l'examen clinique et de l'ECG. Cet ensemble permet le diagnostic dans 60 à 70% des cas. Dans la 2^{de} étape, prennent part les méthodes non invasives, avec comme but la mise en évidence d'une éventuelle cardiopathie ayant échappé à la 1^{ère} étape. S'il existe une cardiopathie, une exploration électrophysiologique endocavitaire sera rapidement réalisée. S'il n'y a pas de cardiopathie, on réalisera d'abord un test d'inclinaison. L'exploration électrophysiologique est positive dans 55% des cas lorsqu'il existe une anomalie morphologique et ou électrique.

Le Holter implantable mis en place en sous-cutané réduira certainement la place des syncopes inexplicées. Cet appareil est essentiellement indiqué devant des syncopes récurrentes, graves et dont le bilan étiologique est resté négatif.

B RAPPELS GENERAUX

DEFINITIONS	<p>Syncope :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PERTE DE CONNAISSANCE SUBITE secondaire à une chute brutale du débit sanguin cérébral d'au moins 3 secondes sans prodromes, avec retour rapide à un état de conscience normal, pas de confusion post-critique, pas de convulsion, pas de morsure latérale de langue/perde d'urines <p>Lipothymie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perte de connaissance incomplète
EXAMEN CLINIQUE STANDARD	<p>Interrogatoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Circonstances de survenue, description de la perte de connaissance et de l'état clinique du patient après la syncope • SIGNES FONCTIONNELS ASSOCIES • Antécédents personnels, traitement médicamenteux, facteurs de risque cardiovasculaire • Interroger les témoins • ... <p>Examen physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examen cardiovasculaire complet avec auscultation cardiaque • Prise de la PA aux 2 bras, couché puis debout à 1, 3, 5 et 10 mn • Examen neurologique complet : recherche de signes de localisation, de signes en faveur d'une épilepsie • Mesure GLYCEMIE CAPILLAIRE • Massage sino-carotidien avec enregistrement ECG concomitant • ...
BILAN STANDARD MINIMUM	<ul style="list-style-type: none"> • Biologique : NFS, ionogramme sanguin avec kaliémie, troponine, glycémie, HbCO • Morphologiques : ECG, radio de thorax, écho cœur, +/- massage du sinus carotidien, tilt test
ETIOLOGIES	<p>Etiologie de perte de connaissance non syncopale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Métabolique ou toxique : hypoglycémie, hypoxie, alcool, intoxication au CO, médicaments... • Iatrogène : médicaments psychotropes ou cardiotropes • Neurologique : épilepsie, AVC/AIT • Psychogène : hystérie <p>Etiologie de perte de connaissance syncopale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculaire : <ul style="list-style-type: none"> – Syncope d'Adams-Stokes (à l'emporte-pièce) : BAV complet, troubles du rythme paroxystiques, tachycardie supraventriculaire (ACFA, Bouveret). Bilan : Holter ECG, écho cœur +/- explorations électrophysiologiques endocavitaires – Syncope d'effort : RA serré, cardiomyopathie obstructive, SCA, EP grave • Syncope réflexe : malaise vagal, hypersensibilité du sinus carotidien... • Hypotension orthostatique : ↓ PAS de 20 mmHg ou PAD de 10 mmHg en position debout, dès la 1^{ère} min et se maintenant 5 min : <ul style="list-style-type: none"> – Si tachycardie réflexe (= arc baro-réflexe normal) : iatrogène (antihypertenseurs, psychotropes), hypovolémie vraie (déshydratation) ou relative – Si anomalie de l'arc baro-réflexe (pas de tachycardie) : cause neuro : dysautonomie (diabète, Parkinson, Guillain-Barré), atteinte médullaire ou bulbaire

SYNTHÈSE ET MOTS CLÉS



- Etiologies : cardiaques (troubles de la conduction, troubles du rythme, obstacle à l'éjection ou au remplissage du ventricule gauche/droit), vasculaires (syncope vaso-vagal, hypotension orthostatique, hypersensibilité du sinus carotidien, vol sous-clavier), neurologiques (convulsions...), métaboliques (glycémie, dysnatrémie...), syncopes réflexes, psychiatriques (hystérie...).
- Argument de fréquence : syncopes et malaises vagues.
- Traumatisme crânien et perte de connaissance brutale : surveillance 24 heures aux urgences.
- Attention aux formes syncopales de l'angor et de l'embolie pulmonaire.

Conférences de consensus – Recommandations

ITEM 209

Année	Source	Titre
2008	HAS	Pertes de connaissance brèves de l'adulte : prise en charge diagnostique et thérapeutique des syncopes

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 209

Année	Contenu
2005	Dossier 8 : insuffisance surrénalienne lente
2006	Dossier 2 (maladie coeliaque)/4 (érysipèle)/9 (intoxication au CO)
2008	Dossier 2 (chondrocalcinose articulaire)/8 (polytraumatisé)
2010	Dossier 4 : état de mal épileptique

TROUBLES DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE ET DESORDRES HYDRO-ELECTROLYTIQUES

Item
219
-
Module 11
Partie I

Chapitre 26

CHAPITRE TRANSVERSALITE



OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.



MOTS CLES

- Dyskaliémie
- Dysnatrémie
- Déshydratation
- Troubles du pH

Pour mieux comprendre

- Anatomie du rein :
 - Glomérule : filtration du plasma par diffusion hydro-électrolytique libre, sans passage protéique ni cellulaire
 - Tube contourné proximal : réabsorption iso-osmolaire de sodium, de potassium et d'eau
 - Anse de Henlé : réabsorption de sodium (25%) et de potassium, mais sans eau
 - Tube contourné distal : réabsorption d'eau sous la régulation de l'ADH et réabsorption de sodium (5%)
 - Tube collecteur : réabsorption d'eau sous la régulation de l'ADH et sécrétion du potassium sous la régulation de l'aldostérone
- Pressions : la pression osmotique est la pression due aux molécules non diffusibles, la pression oncotique est la pression osmotique due aux protéines.
- L'osmolarité correspond au nombre de particules par litre de plasma (peu utilisée), alors que l'osmolalité est le nombre de particules par kg d'eau plasmatique.
- L'eau est le composant majoritaire de corps humain (60%) dont 2/3 dans le secteur intracellulaire, et 1/3 dans le secteur extracellulaire (plasma pour 25% et intersticium pour 75%).

ITEM 219

A INTRODUCTION

Les objectifs de ce chapitre sont de montrer que vous savez interpréter un examen des gaz du sang et un ionogramme plasmatique en fonction de la clinique du patient. Les anomalies du pH (acidose ventilatoire, métabolique), les dyskaliémies, les dysnatrémies et les dyscalcémies doivent être connues et pouvoir être traitées.

ITEM 219

B HYPOKALIEMIE ET HYPERKALIEMIE

TYPE	HYPOKALIEMIE	HYPERKALIEMIE
TAUX	< 3,5 mmol/L Sévère si < 2,5 mmol/L	> 5 mmol/L Sévère si > 6,5 mmol/L
CLINIQUE	Signes cardiaques, neuro-musculaires, métabo (acidose)	Attention à la fausse hyperkaliémie si prélèvement hémolysé
		Toxicité : cardiaque, neuro-musculaire, métabolique (acidose)
ECG	ECG en urgence : « T'aplatit Hugh Grant sous cette tornade » : Ondes T aplatis voire absentes ou négatives Grandes ondes U Sous-décalage de ST diffus Allongement du QT Troubles du rythme : FA, torsades de pointe, FV	ECG en urgence : Signes diffus, ondes T amples pointues et symétriques, troubles de conduction (allongement du PR), troubles du rythme (TV, FV)
FACTEURS AGGRAVANTS	Hypercalcémie, digitaliques, mdct allongeant le QT	Hypocalcémie, acidose
ETIOLOGIES	Baisse des apports, pertes digestives (diarrhées), pertes rénales (alcalose, hyperaldostérionisme, diurétiques de l'anse/thiazidiques), transfert intracellulaire (alcalose, insuline, β 2-mimétiques)	Excès d'apport, transfert cellulaire (acidose, lyse cellulaire), baisse de sécrétion rénale (IRA, IRC, hypoaldostérionisme, médicaments : IEC, spironolactone...)
TRAITEMENT	Prise en charge en URGENCE : Supplémentation en potassium KCl dans du sérum physiologique (\approx 8 g/24 h si sévère) Gluconate de calcium <i>per os</i> (4 g/24 h, max 2 g/prise)	Prise en charge en URGENCE : Arrêt des médicaments hyperkaliémisants Protecteur cardiaque : gluconate de calcium IV (Cl si intoxication aux digitaliques) Augmenter le transfert intracellulaire : bicarbonate de sodium (Cl si OAP), insuline 10 UI dans 500 mL de G5% (à éviter si acidose), β 2-mimétiques Résine échangeuse d'ions : Kayexalate® +/- Epuration extra-rénale EER

ITEM 219

**C HYPONATREMIE (HYPERHYDRATATION INTRACELLULAIRE)
HYPERNATREMIE (DESHYDRATATION INTRACELLULAIRE)**

TYPE	HYPONATREMIE	HYPERNATREMIE
	Hyperhydratation intracellulaire	Déshydratation intracellulaire
TAUX	< 135 mmol/L	> 145 mmol/L
CALCUL	Calcul de la natrémie corrigée : = $Na^+ + 1,6 \times (glycémie - 1)$ en g/L = $Na^+ + 0,3 \times (glycémie - 5)$ en mmol/L	
CLINIQUE	-	Perte de poids, sécheresse des muqueuses, troubles neurologiques

ETIOLOGIES	<p>Osmolarité = $2 [Na] + [glycémie] + [urée] \approx 280 - 300 (N)$</p> <p>Si hypertonique : fausse hyponatrémie : hyperglycémie, hyperuricémie, intoxication au mannitol/glycérol/éthanol</p> <p>Si isotonique : pseudo-hyponatrémie : hyperprotidémie, hypertriglycémie Si hypotonique : hyponatrémie vraie → évaluation du secteur extracellulaire EC :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si DH extracellulaire : hyponatrémie de déplétion → pertes rénales ou extra-rénales (cf hypématrémie) • Si HH extracellulaire : HH globale : hyponatrémie de dilution → insuffisance cardiaque, insuffisance hépatocellulaire, syndrome néphrotique, IR • Si normal : hyponatrémie de dilution : SIADH, potomanie, insuffisance surrénale aiguë 	<p>Evaluation du secteur extracellulaire (EC)</p> <p>Si hyperhydratation EC : apport excessif de sel, hyperminéralocorticisme</p> <p>Si normal : test de restriction hydrique inadapté → test à la desmopressine et dosage ADH : diabète insipide néphrogénique, diabète insipide central</p> <p>Si DH EC : DH globale → iono urinaire, diurèse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pertes rénales : osmolarité urinaire augmentée, $Na/K > 1$, perte de la capacité de concentration des urines → diurétiques, diabète décompensé, IR, déficit en minéralo-corticoïdes • Pertes extra-rénales : digestives, respiratoires, cutanées
	<p>TRAITEMENT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Restriction hydrique $< 0,5 L/24 h$, si sévère, ajout furosémide, correction rapide jusqu'à $125 mmol/L$ puis lente avec variation de $Na^+ < 0,5 mmol/L/h$ sinon risque de myélinolyse centropontine • Si DH correction du déficit sodé 	<p>Apport d'eau (soluté hypotonique G5% ou G2,5%), si DH apport de NaCl, variation de $NA^+ \leq 0,5 mmol/L/h$ ou risque d'œdème cérébral</p>

ITEM 219

D DESHYDRATATION EXTRACELLULAIRE HYPERHYDRATATION EXTRACELLULAIRE

TYPE	DESHYDRATATION EXTRACELLULAIRE	HYPERHYDRATATION EXTRACELLULAIRE
CLINIQUE	Perte de poids, hypotension, tachycardie, oligurie, pli cutané, cernes, hypotonie des globes oculaires, fontanelle déprimée	Prise de poids, HTA, OAP, œdèmes déclives, transsudats des séreuses
BIOLOGIE	Hémoconcentration : Hyperprotidémie, augmentation de l'hématocrite +/- alcalose de concentration	Hémodilution : hypoprotidémie, baisse de l'hématocrite
ETIOLOGIES	<ul style="list-style-type: none"> • Pertes rénales : osmolarité urinaire augmentée, $Na/K > 1$, perte de la capacité de concentration des urines → diurétiques, diabète décompensé, IR, déficit en minéralo-corticoïdes • Pertes extra-rénales : digestives, respiratoires, cutanées 	<ul style="list-style-type: none"> • Causes extrinsèques : insuffisance cardiaque, insuffisance hépatocellulaire, hypoprotidémie (dénutrition), grossesse • Causes intrinsèques : IRA/IRC, régime riche en sel, syndrome néphrotique, hyperaldostérionisme primaire
TRAITEMENT	Remplissage vasculaire (sérum salé isotonique), attention au risque d'OAP, surveillance poids , TA, diurèse	Régime hyposodé, restriction hydrique, diurétiques, surveillance poids et diurèse/natriurèse des 24 h

E ACIDOSE ET ALCALOSE

TYPE	ACIDOSE METABOLIQUE	ALCALOSE METABOLIQUE	ACIDOSE RESPIRATOIRE	ALCALOSE RESPIRATOIRE
pH	pH < 7,38	pH > 7,42	pH > 7,42 PaCO ₂ < 40 mmHg	pH > 7,42 PaCO ₂ < 40 mmHg
HCO ₃ ⁻	HCO ₃ ⁻ < 22 mmol/L	HCO ₃ ⁻ > 27 mmol/L	HCO ₃ ⁻ < 24 mmol/L	HCO ₃ ⁻ < 24 mmol/L
COMPENSATION OU MECANISME	Compensation pulmonaire Baisse de la PaCO ₂ par hyperventilation	Compensation pulmonaire Augmentation de la PaCO ₂ par hypoventilation	Hypoventilation alvéolaire	Hyperventilation alvéolaire
ETIOLOGIES	Trou anionique = (Na + K) - (Cl ⁻ + HCO ₃ ⁻) = 16 +/- 4	Evaluer le secteur extracellulaire	-	Rechercher une hypoxémie
	<p>Si TA augmenté : surcharge acide :</p> <ul style="list-style-type: none"> Endogène : acidocétose diabétique, acidose lactique, syndrome de lyse, IRC Exogène : intoxication à l'aspirine, méthanol, éthylène glycol <p>Si TA normal : acidose hyperchlorémique : calcul du TAurinaire = (Nau + Ku) - Clu :</p> <ul style="list-style-type: none"> Si TAU > 0 : réponse rénale inadaptée → acidose tubulaire : syndrome de Fanconi, myélome, insuffisance surrénale... Si TAU < 0, ammoniurie augmentée : réponse rénale adaptée → origine extra-rénale (pertes digestives d'HCO₃⁻...) 	<p>Si DH extracellulaire : alcalose de concentration :</p> <ul style="list-style-type: none"> Si chlorurie > 15 mmol/L : diurétiques, perte de sel Si chlorurie < 15 : si natriurèse < 10 → origine rénale ; si natriurèse > 20 → origine extra-rénale (digestive : vomissements) <p>Si secteur extracellulaire N ou HH (+HTA) : alcalose métabolique primitive → dosage rénine : aldostérone : hyperaldostéronisme, hyperminéralocorticisme</p>	<p>Insuffisance respiratoire aiguë/chronique, syndrome d'apnées du sommeil, neuro-musculaire (psychotropes, SLA, myasthénie, myopathies...)</p>	<p>Avec hypoxémie : OAP, EP, pneumopathie, altitude</p> <p>Sans hypoxémie : anxiété, douleurs, troubles neuro (AVC), intoxication à l'aspirine</p>

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Natrémie : 135 à 145 mM.
- Kaliémie : 3.5 à 5 mM.
- Chlorémie : 95 à 105 mM.
- Bicarbonates : 22 à 26 mM.
- Calcémie : 2.2 à 2.6 mM.
- Phosphorémie : 0.9 à 1.35 mM.
- Magnésémie : 0.75 à 1 mM.
- Osmolalité plasmatique totale : $(Na+K) \times 2 + \text{glycémie} + \text{urémie} = 290-300 \text{ mOsm/kg(H}_2\text{O)}$.
- Osmolalité plasmatique efficace : $Na \times 2 + \text{glycémie} = 280-290 \text{ mOsm/kg(H}_2\text{O)}$.

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 219

Année	Source	Titre
		Pas de conférences de consensus

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 219

Année	Contenu
2004	Dossier 8 : syndrome néphrotique
2005	Dossier 8 : insuffisance surrénale lente
2006	Dossier 2 : maladie coeliaque/malabsorption
2008	Dossier 1 (hypocalcémie)/2 (hyperparathyroïdie primitive)/3 (hypercalcémie et myélome multiple)
2009	Dossier 3 (hyperkaliémie symptomatique)
2010	Dossier 3 (interprétation des gaz du sang)
2011	Dossier 2 (alcalose métabolique)

PATHOLOGIE DES GLANDES SALIVAIRES

Item
270Module 11
Partie II

Chapitre 27

CHAPITRE TRANSVERSALITE

**OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN**

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.

**MOTS CLES**

- Syndrome sec
- Syndrome de Gougerot-Sjögren
- Test de Schirmer
- Biopsie des glandes salivaires accessoires

Pour mieux comprendre

- L'étiologie du syndrome de Gougerot-Sjögren n'est actuellement pas connue. L'hypothèse la plus probable fait intervenir une infection par un virus sialotrope, survenant sur un terrain génétique prédisposé. Si plusieurs virus ont été suspectés, le rôle direct d'aucun d'entre eux n'a pu être démontré.
- De plus, les syndromes secs observés au cours de l'infection par le VIH ou associés au virus de l'hépatite C n'ont pas les mêmes caractéristiques que celles du SGS.

ITEM 270

A INTRODUCTION

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une affection inflammatoire chronique caractérisée par une sécheresse oculaire et buccale définissant le syndrome sec. Le syndrome sec peut être associé à l'atteinte de différents organes. Sur le plan histopathologique, le syndrome de Sjögren se caractérise par une infiltration lymphoplasmocytaire des glandes salivaires.

Le SGS est une maladie systémique ou auto-immune pouvant être primitive ou secondaire (associée à la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie ou la polymyosite). La complication la plus redoutable du syndrome de Sjögren est la survenue d'un syndrome lymphoprolifératif.

B HYPERTROPHIE DES GLANDES SALIVAIRES

Toute hypertrophie chronique des glandes salivaires doit faire rechercher une étiologie dont certaines pathologies inflammatoires et infiltratives.

ENDOCRINOPATHIES	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète • Syndrome de Cushing • Ménopause • Hyperthyroïdie
INFECTIEUSES	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculose • Mycobactéries atypiques • Maladie des griffes du chat • Syphilis
MALADIES DE SYSTEME	<ul style="list-style-type: none"> • SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN • SARCOIDOSE : syndrome d'Heerfordt réunissant parotidite bilatérale, uvéite bilatérale et paralysie faciale • SYNDROME DE MICULICZ (panadénite associée à un lupus, une sarcoïdose, un lymphome...)
METABOLIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrhose éthylique • Goutte
IDIOPATHIQUES OU ESSENTIELLES	<ul style="list-style-type: none"> • Formes familiales
TOXIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Ethylisme chronique • Saturnisme, mercure, bismuth
IATROGENES	<ul style="list-style-type: none"> • Antidépresseurs, neuroleptiques, atropiniques, opiacés phénylbutazone
NUTRITIONNELLES	<ul style="list-style-type: none"> • Gros mangeur de pain (amidon) • Anorexie mentale • Cachexie et malnutrition

C SYNDROME SEC

DEFINITION	<p>Synonyme de syndrome sec = XEROSTOMIE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyposialie : diminution de sécrétion de salive • Asialie : absence totale de salive
ETIOLOGIES	<p>Hyposialies :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicaments et toxiques (80%) : notamment les anticholinergiques - benzodiazépines, neuroleptiques, antidépresseurs, antihistaminiques H1, diurétiques, anti-émétiques, antiparkinsoniens, anti-vertigineux, antihypertenseurs centraux (clonidine), β-bloquants (métoprolol), inhibiteurs calciques (diltiazem) • Tabac, stupéfiants • Radiothérapie cervico-faciale (hyposialie définitive) • PATHOLOGIES SYSTEMIQUES : SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN ET AUTRES CONNECTIVITES, SARCOIDOSE, AMYLOSE... • Infections : VIH, hépatite C • Pathologies générales : HTA, diabète • Neurologiques : tumeurs cérébrales, maladie d'Alzheimer, neuropathie ganglionnaire • Physiologiques : personne âgée, nourrisson, états anxio-dépressifs sévères, déshydratation, ménopause <p>Pathologies muqueuses de la cavité buccale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficit en vitamines A, B2, B3, B12, fer (syndrome de Plummer-Vinson), calcium • Lichen plan buccal, stomatites, mycoses buccales • Toxidermies comme l'érythème polymorphe

DIAGNOSTIC CLINIQUE	<p>Clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muqueuse orale érythémateuse • Fissures • Ulcérations • Perlèches aux commissures • Langue adhérente et dépapillée • La pression des glandes ne permet d'extraire que peu de salive <p>Conséquences :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dépôts de plaque dentaire • Caries multiples et profuses • Candidose • Halitose <p>Test au sucre :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temps de fonte d'un morceau de sucre > 5 min
EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<p>SYNDROME SEC = DIAGNOSTIC CLINIQUE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rarement : mesure du pH et du débit salivaire, scintigraphie et sialographie • BILAN ETIOLOGIQUE : BIOPSIE DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES, BILAN AUTO-IMMUN, INFECTIEUX...
TRAITEMENT	<p>TRAITEMENT ETIOLOGIQUE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du médicament responsable <p>Traitement des symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydratation par boissons fréquentes • Traitement substitutif par pulvérisation endo-buccale de salive artificielle (Artisial®) • Stimuler la sécrétion en « mâchant du chewing-gum sans sucre ou en suçant un bonbon acidulé sans sucre » • Traitement sialogogue (ex. : Sulfarlem®) <p>Prévention des foyers infectieux et de la candidose buccale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hygiène buccale stricte • Soins fluorés après chaque repas • Bains de bouche antiseptiques pluriquotidiens • Gel oral ou inhalateur de chlorhexidine • Arrêt de l'alcool et du tabac • Arrêt des sucres et autres conseils alimentaires

ITEM 270

D SYNDROME DE GOUJEROT-SJOGREN

DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • EXOCRINOPATHIE AUTO-IMMUNE • Connectivite fréquente • Sex-ratio : 9 ♀/1 ♂ • Etiologies : <ul style="list-style-type: none"> – PRIMAIRE – SECONDAIRE : <ul style="list-style-type: none"> × POLYARTHRITE RHUMATOIDE × LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ × SCLERODERMIE × Connectivite mixte (syndrome de Sharp) × Cirrhose biliaire primitive × Polymyosite × Vascularites × Thyroïdite auto-immune × Hépatite chronique active × Cryoglobulinémie mixte
-------------------	---

CLINIQUE	<p>SYNDROME SEC :</p> <ul style="list-style-type: none"> • OPHTALMOLOGIQUE = xérophtalmie : kérato-conjonctivite sèche explorée par : <ul style="list-style-type: none"> – Test de Schirmer : bandelettes, pathologique si < 5 mm humecté en 5 minutes – Breack up time : temps de rupture du film lacrymal après instillation de collyre à la fluorescéine, pathologique si < 10 sec – Vert de Lissamine : colorant peu utilisé • BUCCAL = XEROSTOMIE : <ul style="list-style-type: none"> – Tuméfaction des glandes salivaires – Langue dépapillée ou fissurée – Syndrome de MIKULICZ : atteinte des parotides, des sous-maxillaires et des glandes lacrymales • Génital • Cutané • Voies aériennes = xérorhinie : toux sèche, trachéites récidivantes <p>SYMPTOMES EXTRA GLANDULAIRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARTHRALGIES : non destructrices et sensibles aux AINS contrairement à la polyarthrite rhumatoïde • Phénomène de RAYNAUD : CRYOGLOBULINE à rechercher • Vascularite cutanée : purpura hypergammaglobulinémique de Waldenström • ADENOPATHIES et SPLENOMEGALIE : attention à la TRANSFORMATION LYMPHOÏDE • Atteinte pulmonaire : <ul style="list-style-type: none"> – Pneumonie lymphocytaire interstitielle : syndrome restrictif d'aggravation rapide, infiltrat bilatéral prédominant aux bases, alvéolite lymphocytaire, en général cortico-sensible – Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse : images réticulo-nodulaires, alvéolite à PNN, peu cortico-sensible • Atteinte neurologique : <ul style="list-style-type: none"> – SNP : polyneuropathie axonale symétrique sensitivomotrice ou sensitive pure (tableau de Denny-Brown), mononévrite multiple – SNC : <ul style="list-style-type: none"> × Myélite, comitialité, syndrome extrapyramidal, méningite aseptique × Fonctions supérieures, troubles psychiatriques • Néphropathie : acidose tubulaire distale, hypokaliémie et néphrocalcinose
EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<p>Biologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypergamma-polyclonale ou pic monoclonal associé • CRP normale (VS élevée si hypergamma) • ANTICORPS SPECIFIQUES MAIS INCONSTANTS : <ul style="list-style-type: none"> – ANTI-SSA = SOUVENT ASSOCIE AU LUPUS, RISQUE DE BAV CONGENITAL – ANTI-SSB = ASSEZ SPECIFIQUE DU SGS PRIMITIF • Facteur rhumatoïde : réactions de latex et de Waaler-Rose souvent positives • Cryoglobulinémie est à rechercher <p>Biopsie des glandes salivaires accessoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Classification de CHISHOLM où seuls les stades III et IV sont spécifiques • Stades : <ul style="list-style-type: none"> – 0 : absence – I : léger – II : moyen (< 1 foyer/4mm²) – III : 1 foyer/4mm² – IV : > 1 foyer/mm²
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome sec : <ul style="list-style-type: none"> – Oculaire : larmes artificielles – Buccal : <ul style="list-style-type: none"> × Substituts salivaires, salive artificielle (Artisial[®]), bonbons acidulés

	<ul style="list-style-type: none"> × Hydratation par boissons fréquentes – Vaginal : gel lubrificateur • Manifestations extra-glandulaires : <ul style="list-style-type: none"> – Atteinte articulaire → Plaquenil® – Atteinte VASCULAIRE ou VISCERALE : vascularite, pneumopathie interstitielle, néphropathie symptomatique, myélite : <ul style="list-style-type: none"> × CORTICOTHERAPIE × CYCLOPHOSPHAMIDE en cas d'atteinte viscérale grave : pulmonaire, neurologique type myélite
COMPLICATIONS	<p>La complication majeure est le LYMPHOME DE LA ZONE MARGINALE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Correspondant à une transformation lymphoïde maligne • Clinique : <ul style="list-style-type: none"> – Hypertrophie salivaire – ADENOPATHIES – SPLENOMEGALIE importante • Biologique : <ul style="list-style-type: none"> – Baisse brutale de l'hyper-gamma-globulinémie polyclonale et apparition d'un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines – Cryoglobuline de type II – Élévation de la bêta2-microglobuline
DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	<p>HYPOSIALIES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • MÉDICAMENTS ET TOXIQUES (80%) : notamment les anticholinergiques, benzodiazépines, neuroleptiques, antidépresseurs, antihistaminiques H1, diurétiques, anti-émétiques, antiparkinsoniens, anti-vertigineux, antihypertenseurs centraux (clonidine), β-bloquants (métoprolol), inhibiteurs calciques (diltiazem) • Radiothérapie cervico-faciale • Pathologies systémiques : LES, PR, sclérodémie, sarcoïdose, amylose • Infections : VIH, hépatite C • Pathologies générales : HTA, diabète • Neurologiques : tumeurs cérébrales, maladie d'Alzheimer, neuropathie ganglionnaire • Physiologiques : personne âgée, nourrisson, états anxio-dépressifs sévères, déshydratation, ménopause • Tabac, stupéfiants <p>PATHOLOGIES MUQUEUSES (CAVITÉ BUCCALE) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficit en vitamines A, B2, B3, B12, fer (syndrome de Plummer-Vinson), calcium • Lichen plan buccal, stomatites, mycoses buccales • Toxidermies

SYNTHÈSE ET MOTS CLÉS



- Syndrome sec : hypertrophie parotidienne bilatérale diffuse + xérophtalmie (sécheresse oculaire) + xérostomie (sécheresse buccale).
- Syndrome de Gougerot-Sjögren : diagnostic par la biopsie des glandes salivaires accessoires, anticorps anti-SSa et anti-SSb dans un contexte de syndrome sec. Le traitement fait appel à la corticothérapie si atteinte systémique et aux traitements symptomatiques (sialogogues, larmes artificielles).
- Sialadénoses : syndrome sec s'inscrivant dans une pathologie endocrinienne (diabète, hypothyroïdie...), métabolique (alcoolisme, cirrhose), médicamenteuse (anti-dépresseurs...)

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 270

Année	Source	Titre
		Pas de conférences de consensus HAS

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 270

Année	Contenu
2011	Dossier 1 : plaie des glandes salivaires

SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

Item
282

Module 11
Partie II

Chapitre 28

CHAPITRE TRANSVERSALITE



OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.



MOTS CLES

- Spondylarthropathie
- HLA-B27
- ALD27

Pour mieux comprendre

- La physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante (SpA) n'est pas encore élucidée.
- Influence génétique : association avec le gène HLA-B27 (90% des SpA), rôle de facteur de prédisposition.
- D'autres gènes de prédisposition sont en cours d'identification : cluster de la famille de l'II-1, ARTS1 et II-23B... Leur contribution semble moindre que celle du gène HLA-B27.

ITEM 282


A INTRODUCTION

Les spondylarthropathies regroupent des rhumatismes inflammatoires chroniques qui partagent certaines de leurs manifestations cliniques, ainsi qu'un terrain génétique commun. On distingue la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites associées aux entéro-colopathies inflammatoires et les spondylarthropathies indifférenciées.

Les manifestations cliniques des spondylarthropathies sont les suivantes, dont la prévalence est variable en fonction du type de pathologie :

- Un syndrome pelvi-rachidien ou axial (atteinte rachidienne et sacro-iliite)
- Un syndrome enthésopathique
- Un syndrome articulaire périphérique
- Un syndrome extra-articulaire (iritis, psoriasis, balanite, urétrite, diarrhée, entéro-colopathie inflammatoire).

B SPONDYLARTHROPATHIES ET MEDECINE INTERNE

SPONDYL- ARTHROPATHIES	<ul style="list-style-type: none"> Elles sont caractérisées par des LESIONS INFLAMMATOIRES DES ENTHESES Plusieurs types de spondylarthropathies existent : <ul style="list-style-type: none"> Arthrites réactionnelles Rhumatisme des entéro-colopathies Rhumatisme psoriasique SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire, Hyperostose et Ostéite) Ce groupe partage un même terrain génétique de susceptibilité lié à l'antigène HLA-B27, sur lequel intervient un facteur infectieux démontré ou suspecté
MECANISMES INFLAMMATOIRES	<p>La REACTION INFLAMMATOIRE implique donc un terrain génétique favorable et un facteur infectieux :</p> <ul style="list-style-type: none"> La parenté de structure entre certains motifs du HLA-B27 et certains antigènes bactériens pourrait expliquer le défaut de reconnaissance de ces antigènes et/ou le développement d'une REACTION AUTO-IMMUNE La présentation de peptides bactériens antigéniques aux lymphocytes T CD8+ cytotoxiques se fait par l'intermédiaire de l'antigène HLA-B27 (molécule de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité)
EXAMENS BIOLOGIQUES	<p>ANTIGENE HLA-B27 :</p> <ul style="list-style-type: none"> La positivité de l'antigène HLA-B27 est un élément important du diagnostic au début La présence isolée du HLA-B27 ne signe pas le diagnostic de SPA L'ABSENCE DU HLA-B27 N'EXCLUT PAS LE DIAGNOSTIC DE SPONDYLARTHROPATHIE Il est inutile quand le diagnostic est certain, car sa négativité n'exclut pas le diagnostic (10% des sujets atteints sont HLA-B27 négatifs), mais devient un argument de poids si le diagnostic est douteux <p>Autres examens biologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> Un syndrome inflammatoire est fréquent, mais généralement modéré (VS peu élevée) La négativité de la sérologie rhumatoïde, des AC anti-CCP et des AAN est utile au diagnostic différentiel des formes de SpA débutant par une arthrite périphérique
HLA-B27  Pour aller plus loin	<ul style="list-style-type: none"> Le HLA-B27 est un allèle normal du complexe majeur d'histocompatibilité très fortement lié à la SpA : le risque relatif de développer une SpA pour un sujet HLA-B27 positif est > 100 : <ul style="list-style-type: none"> La prévalence du HLA-B27 dans la population générale est de 6 à 8% La prévalence de la SpA en Europe varie entre 0,2 et 1% La prévalence du HLA-B27 parmi les malades atteints de SpA est supérieure à 90% Le HLA-B27 pourrait agir par mimétisme moléculaire, un agent infectieux mimant le HLA-B27 entraînerait une confusion et une intolérance vis-à-vis de l'allèle L'intérêt diagnostique du HLA-B27 reste discuté. Sa présence ne fait d'ailleurs pas partie des critères diagnostiques de l'European Seronegative Spondylarthropathy Group de la SpA : <ul style="list-style-type: none"> Dans une SpA certaine, sa recherche est inutile. 10% de SpA sont HLA-B27 négatifs En cas de doute diagnostique, le typage HLA-B27 peut être utile Mais il faut savoir que près de 8% des sujets caucasiens sont HLA-B27 positifs et que 97% des sujets HLA-B27 positifs n'auront jamais de SpA.

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Maladies inflammatoires chroniques qui partagent certaines de leurs manifestations cliniques (atteinte inflammatoire du rachis et des articulations sacro-iliaques), ainsi qu'un terrain génétique commun (HLA-B27).
- Cible : l'enthèse.
- Traitement de référence : AINS.
- Le diagnostic et la prise en charge précoce des spondylarthrites ankylosantes sont essentiels.

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 282

Année	Source	Titre
2010	HAS	Diagnostic, prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthrites
2008	ALD n°27	Spondylarthrite grave

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 282

Année	Contenu
2010	Dossier 6 : uvéite antérieure aiguë sur spondylarthrite ankylosante

TROUBLES SOMATOFORMES

Item
289Module 11
Partie II

Chapitre 29

CHAPITRE TRANSVERSALITE

**OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN**

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.

**MOTS CLES**

- Somatisation
- Troubles de conversion
- Hypocondrie
- Eliminer une pathologie organique

Pour mieux comprendre

- La conception de trouble psychosomatique fait appel à 2 écoles de pensée.
- Le côté psychanalytique met en avant le rôle prévalant de l'inconscient dans le déterminisme des manifestations corporelles. Elle fait appel au concept de « pensée opératoire », associant une difficulté à mobiliser et exprimer ses affects, à élaborer les conflits, et une vie fantasmatique pauvre avec un discours factuel.
- L'école cognitivo-comportementale fait jouer un rôle majeur à l'apprentissage et aux croyances.
- Les passages à l'acte sont fréquemment utilisés pour tenter de résoudre les conflits.

ITEM 289

A INTRODUCTION

Les troubles psychosomatiques classiques sont des affections somatiques dont le déterminisme est principalement en rapport avec des troubles psychologiques. L'approche thérapeutique devra exclure une étiologie somatique, avant de prendre en charge la dimension psychopathologique par une psychothérapie. La recherche d'une dépression, d'un trouble anxieux ou d'une conduite de dépendance à l'alcool fera elle aussi partie de l'évaluation psychiatrique de ces troubles.

B POUR COMPRENDRE : DEFINITIONS

MALADIE PSYCHOSOMATIQUE	<p>Principes de la maladie psychosomatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALTERATIONS ORGANIQUES OU BIOLOGIQUES OBJECTIVABLES • CES ALTERATIONS TIRENT UNE PARTIE DE LEUR ORIGINE DU PSYCHISME <p>Sont également admises comme psychosomatique des manifestations fonctionnelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne reposant sur aucune lésion organique ou biologique sous-jacente • Ayant un déterminisme psychologique <p>Une fois installé, le trouble physique évolue pour son propre compte, indépendamment des facteurs psychologiques qui ont été à son origine</p>
TROUBLES SOMATOFORMES	<p>Définition dans la classification du DSM-IV-R :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PRESENCE DE SYMPTOMES PHYSIQUES • SANS AFFECTION ORGANIQUE EXPLIQUANT CES SYMPTOMES
REGLE D'OR	<p>TOUTE SUSPICION DE TROUBLES D'ORIGINE PSYCHOLOGIQUE DOIT ETRE UN DIAGNOSTIC D'ELIMINATION ET NECESSITE LA RECHERCHE D'UNE ETIOLOGIE ORGANIQUE ET LA RECHERCHE DE TOXIQUE</p>

C TROUBLES SOMATOFORMES

PRINCIPES	<ul style="list-style-type: none"> • Les symptômes physiques ne s'expliquent pas (entièrement) par un trouble organique ou un autre trouble mental (rechercher trouble anxieux, dépressif, alcoolisme...) • DIAGNOSTIC D'ELIMINATION : recherche d'étiologie organique ou toxique • Présence de facteurs psychologiques déclenchants ou aggravants • Retentissement : détresse, entrave au fonctionnement (social, professionnel...), nomadisme médical • Aucun symptôme n'est feint ni produit intentionnellement • TROIS GRANDS GROUPES existent : <ul style="list-style-type: none"> – Somatisation : symptômes douloureux (céphalées, douleurs abdo...) sans lésions organiques – Hypochondrie : crainte persistante d'être atteint d'une maladie sévère – Conversion hystérique : déficit sensitivomoteur sans systématisation anatomique et sans lésions organiques • Traitement : PSYCHOTHERAPIE
TROUBLE DE SOMATISATION	<ul style="list-style-type: none"> • PLAINTES SOMATIQUES MULTIPLES PERSISTANTES, conversions multiples et anxiété : <ul style="list-style-type: none"> – Symptômes douloureux concernant diverses parties/fonctions du corps – Autres symptômes gastro-intestinaux – Symptômes génitaux/sexuels – Symptômes « pseudo-neurologiques » • Les troubles commencent avant 30 ans et des symptômes variés surviennent au cours de la vie du sujet • Il peut exister une pathologie organique n'expliquant que très partiellement les symptômes (dysfonctionnement considérablement plus élevé que la normale) • Complications : surconsommation médicale, iatrogénie, invalidité et handicap, dépression, conduites addictives, complications somatiques (ex. : d'une « paralysie ») • Traitement : psychothérapie, conseils d'hygiène de vie, traitement des conversions

TROUBLE HYPOCHONDRIQUE	CRAINTE D'AVOIR UNE MALADIE GRAVE : <ul style="list-style-type: none"> Fondée sur une interprétation incorrecte de ses propres symptômes En dépit d'une réassurance médicale appropriée après bilan : <ul style="list-style-type: none"> Caractère excessif généralement reconnu Accepter impuissance thérapeutique sous peine d'escalade (surenchère d'examens invasifs inutiles et de traitements inadaptés)
TROUBLE DE CONVERSION	SYMPTOMES D'ALLURE NEUROLOGIQUE : <ul style="list-style-type: none"> Déficits moteurs, sensitifs ou sensoriels, troubles d'équilibre/de coordination Crises convulsives Associés à ou aggravés par des facteurs psychologiques (stress, conflits...) Sans étiologie organique, médicamenteuse ni toxique retrouvable Souvent capricieux et sans systématisation neuro-anatomique Eliminer : schizophrénie, dépression, personnalité limite, simulation... Traitement ambulatoire : <ul style="list-style-type: none"> Si symptômes majeurs et résistants, une hospitalisation peut être utile Psychothérapie Anxiolytiques si résistance et de durée brève Limiter les bénéfices secondaires et les investigations superflues Traitement d'une complication somatique
TROUBLE DOULOUREUX	<ul style="list-style-type: none"> Plaintes douloureuses persistantes En l'absence de cause organique

ITEM 289

D TROUBLES PSYCHOSOMATIQUES

PRINCIPES	<ul style="list-style-type: none"> ALTERATIONS ORGANIQUES OU BIOLOGIQUES OBJECTIVABLES CLINIQUEMENT OU PARACLINIQUEMENT ALTERATIONS TIRANT UNE PARTIE DE LEUR ORIGINE DU PSYCHISME ADMIS EGALEMENT : MANIFESTATIONS FONCTIONNELLES SANS SUBSTRAT ORGANIQUE
MALADIES RECONNUES COMME « PSYCHOSOMATIQUES »	<ul style="list-style-type: none"> Coronaropathies et infarctus du myocarde Asthme Ulcère gastro-duodéal Constipation chronique Allergies
DEFINITION PROFILS DE PERSONNALITE	<ul style="list-style-type: none"> Alexithymie : difficulté à identifier ses émotions et à parler de son vécu affectif Profil de type A : compétitivité, hyperactif, intolérance à la frustration Profil de type C : soumission, esprit de conciliation, recherche de l'estime d'autrui, sentiment d'infériorité Certains tempéraments à risque : prises de toxiques, indépendance, non-conformisme, pratique de sports dangereux
PATHOLOGIES FAVORISEES EN FONCTION DES PROFILS DE PERSONNALITE	<ul style="list-style-type: none"> Alexithymie : pathologies somatiques diverses Profil de type A : HTA, coronaropathie, IDM Profil de type C : pathologie cancéreuse, pathologie dysimmunitaire Certains tempéraments à risque : tolérance au stress

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Trouble de somatisation : syndrome douloureux, symptômes gastro-intestinaux, symptômes sexuels, symptômes pseudo-neurologiques.
- Trouble de conversion : déficit moteur/sensoriel ou crise comitiale.
- Hypocondrie.

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 289

Année	Source	Titre
		Aucune conférence de consensus, se reporter au DSM-IV

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 289

Année	Contenu
	Item jamais tombé au concours de l'ECN

AMAIGRISSEMENT

Item
295
Module 11
Partie III

Chapitre 30

CHAPITRE TRANSVERSALITE



OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.



MOTS CLES

- IMC
- Albumine
- Préalbumine
- Perte de poids > 5% en 6 mois
- Enquête alimentaire

Pour mieux comprendre

- Les mécanismes de l'amaigrissement sont souvent variés et multifactoriels.
- On distingue la carence d'apport, que ce soit par une alimentation mal adaptée, ou des troubles de l'absorption digestive.
- Et l'augmentation du métabolisme : toute pathologie chronique peut être à l'origine d'un hypercatabolisme, en particulier les atteintes inflammatoires et infectieuses, néoplasiques et endocriniennes.

ITEM 295

A INTRODUCTION

Motif fréquent de consultation, un amaigrissement involontaire est un mode d'entrée vers une grande variété de pathologies chroniques qu'il convient de rechercher systématiquement par un examen clinique et un bilan biologique de 1^{ère} intention minimaliste. Au terme du bilan, 50% des amaigrissements nécessiteront de plus amples explorations.

ITEM 295

B INTRODUCTION

DEFINITION

Poids de forme : poids moyen initial, nommé PDF

BODY MASS INDEX (BMI) = INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC) = POIDS(KG)/TAILLE² (M)

AMAIGRISSEMENT PAR DENUTRITION :

- AMAIGRISSEMENT INVOLONTAIRE SIGNIFICATIF : PERTE > 5% DU POIDS DE FORME EN 6 MOIS
- Dénutrition par malnutrition associée : perte > 10% du poids de forme ou IMC < 17

Dénutrition si au moins 1 critère (critères ANAES 2003) :

- Si < 70 ans :
 - Perte de 10% du PDF (ou 5% PDF en 1 mois)
 - BMI < 17
- Si > 70 ans :
 - Perte de 10% du PDF (ou 5% PDF en 1 mois)
 - BMI < 20
 - Mini Nutritional Assessment (MNA) > 11

C PRISE EN CHARGE

INTERROGATOIRE	<p>ENQUETE ALIMENTAIRE concernant les ingestats (Kcal) Préciser le CONTEXTE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histoire pondérale : courbe de poids • Antécédents : digestif, infection, cancer • Traitement en cours • Eléments orientant vers une étiologie : <ul style="list-style-type: none"> – Anorexie et sa cause, dégoût alimentaire – ALTERATION ETAT GENERAL (anorexie, asthénie et amaigrissement) – Dysphagie : liquide ou solide – Troubles du transit à qualifier et quantifier – Toux, fièvre – Psychologie : troubles du comportement alimentaire (anorexie - boulimie)
EXAMEN PHYSIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • TAILLE, POIDS, IMC (= BMI) • PERTE DE POIDS = (POIDS DE FORME) – (POIDS ACTUEL) • Evaluation de l'état nutritionnel • Signes de carence protéique : œdème, escarres • Examen de la cavité buccale.
EXAMENS PARACLINIQUES DE 1^{ère} INTENTION	<p>Marqueurs biologiques de la dénutrition :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALBUMINE : <ul style="list-style-type: none"> – < 30 G/L = DENUTRITION – < 20 G/L = DENUTRITION SEVERE • Préalbumine (1/2 vie + courte) dénutrition sévère si < 50 mg/L • Lymphopénie (lymphocytes < 1.500/mm³) <p>Bilan étiologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biologique : <ul style="list-style-type: none"> – NFS, VS, CRP, fibrinogène – Iono/urée/créat – Glycémie à jeun – Calcémie – Bilan hépatique – LDH, EPS – TSH – Bilan de carence : fer, vitamines – Sérologies VIH, VHB, VHC chez le sujet à risque – IDR à la tuberculine • Morphologique : <ul style="list-style-type: none"> – Radio de thorax – Echo abdominale – Ou TDM thoraco-abdomino-pelvienne
EXAMENS PARACLINIQUES DE 2^{ème} INTENTION	<p>En cas de point d'appel clinique, biologique ou radiologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endoscopies (digestives, bronchiques) + biopsies • Autres examens morphologiques centrés (écho – IRM...) • Autres examens à compléter en fonction de l'orientation étiologique... <p>En l'absence de points d'appels = amaigrissement isolé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujet âgé : <ul style="list-style-type: none"> – Endoscopies digestives hautes +/- basses – BIOPSIE DE L'ARTERE TEMPORALE SI SYNDROME INFLAMMATOIRE • Sujet jeune : <ul style="list-style-type: none"> – Bilan exhaustif – Imagerie et endoscopies – BILAN D'AUTO-IMMUNITE – Bilan endocrinien – Evaluation psychologique si troubles des conduites alimentaires

D INTRODUCTION

CAUSES TUMORALES (25-40%)	<ul style="list-style-type: none"> • Malignes ou bénignes : néoplasie solide (estomac, œsophage, colorectal, rein, sein, ovaire, prostate...) • Hémopathies (lymphomes, leucémies)
CAUSES INFLAMMATOIRES MALADIE DE SYSTEME (5-10%)	<ul style="list-style-type: none"> • Vascularites : HORTON... • Connectivites : LUPUS... • GRANULOMATOSES • ...
CAUSES METABOLIQUES (10%)	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles endocriniens : diabète, dysthyroïdie • Troubles ioniques, insuffisance rénale
CAUSES DIGESTIVES (5-10%)	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcère gastro-duodénal • Hépatite chronique • Causes digestives tumorales
CAUSES INFECTIEUSES (5%)	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumopathies, infections urinaires, endocardite • VIH, VHB, VHC • Mycobactéries • Candidoses oro-pharyngées
CAUSES VASCULAIRES (5%)	<ul style="list-style-type: none"> • Coronaropathie • Insuffisance cardiaque • Maladie thrombo-embolique (5%)
CAUSES TOXIQUES/ MEDICAMENTEUSES (5%)	<ul style="list-style-type: none"> • AINS • Interactions médicamenteuses • Toxiques : alcoolisme...
CAUSES NEUROPSYCHIATRIQUES (20%)	<ul style="list-style-type: none"> • Toute symptomatologie psychiatrique doit correspondre à un DIAGNOSTIC D'ELIMINATION • Troubles du comportement alimentaire (anorexie mentale) • Dépression • Syndrome démentiel
CAUSES IDIOPATHIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • 5 à 10%

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Perte de poids > 5% en 6 mois et/ou IMC < 17 kg/m².
- Etiologies multiples : digestives (diarrhées, MICI...), endocriniennes (diabète, hyperthyroïdie...), néoplasiques, infectieuses (tuberculose, VIH...), toxiques (alcoolisme, iatrogénie), psychiatriques (dépression, anorexie), inflammatoires (maladie de Horton, sarcoïdose...), défaillance d'organes (rein, cœur, foie)...
- Diagnostic positif : mesure du poids.
- Signes de gravité : albumine, préalbumine, recherche d'une carence (NFS, ionogramme, vitamines...).
- Bilan de 1^{ère} intention : CRP, VS, radiographie pulmonaire, IDR, sérologie VIH, TSH, glycémie, bilan hépatique, ionogramme et créatinine, NFS.

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 295

Année	Source	Titre
		Pas de conférence de consensus

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 295

Année	Contenu
2005	Dossier 1 : troubles du comportement alimentaire
2006	Dossier 2 (maladie cœliaque)/3 (cancer pulmonaire)
2009	Dossier 5 : mal de Pott

ANEMIE

Item
297Module 11
Partie III

Chapitre 31

CHAPITRE TRANSVERSALITE

**OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN**

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.

**MOTS CLES**

- Anémie hémolytique auto-immune
- Maladie de Biermer
- Anticorps anti-facteur intrinsèque et cellules pariétales
- Test de Coombs

Pour mieux comprendre

- Caractérisation auto-immune de la maladie de Biermer : le tubage gastrique est abandonné au profit de dosages biologiques.
- Carence en vitamine B12, mise en évidence du facteur intrinsèque.
- Recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque (sensibilité : 50%, spécificité : 80-90%).
- Recherche d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques (sensibilité : 75%, spécificité plus faible).
- Dosage de la gastrine : toujours augmentée en cas d'achlorhydrie.

ITEM 297

A INTRODUCTION

L'anémie est la diminution de l'hémoglobine au-dessous des valeurs de référence à l'hélogramme ; cette norme varie en fonction du sexe et de l'âge. Le nombre d'hématies, l'hématocrite, n'entre pas en ligne de compte dans la définition d'une anémie.

Le bilan clinique et biologique s'attachera à rechercher des signes de gravité, ainsi qu'une étiologie en fonction notamment du volume globulaire moyen.

ITEM 297

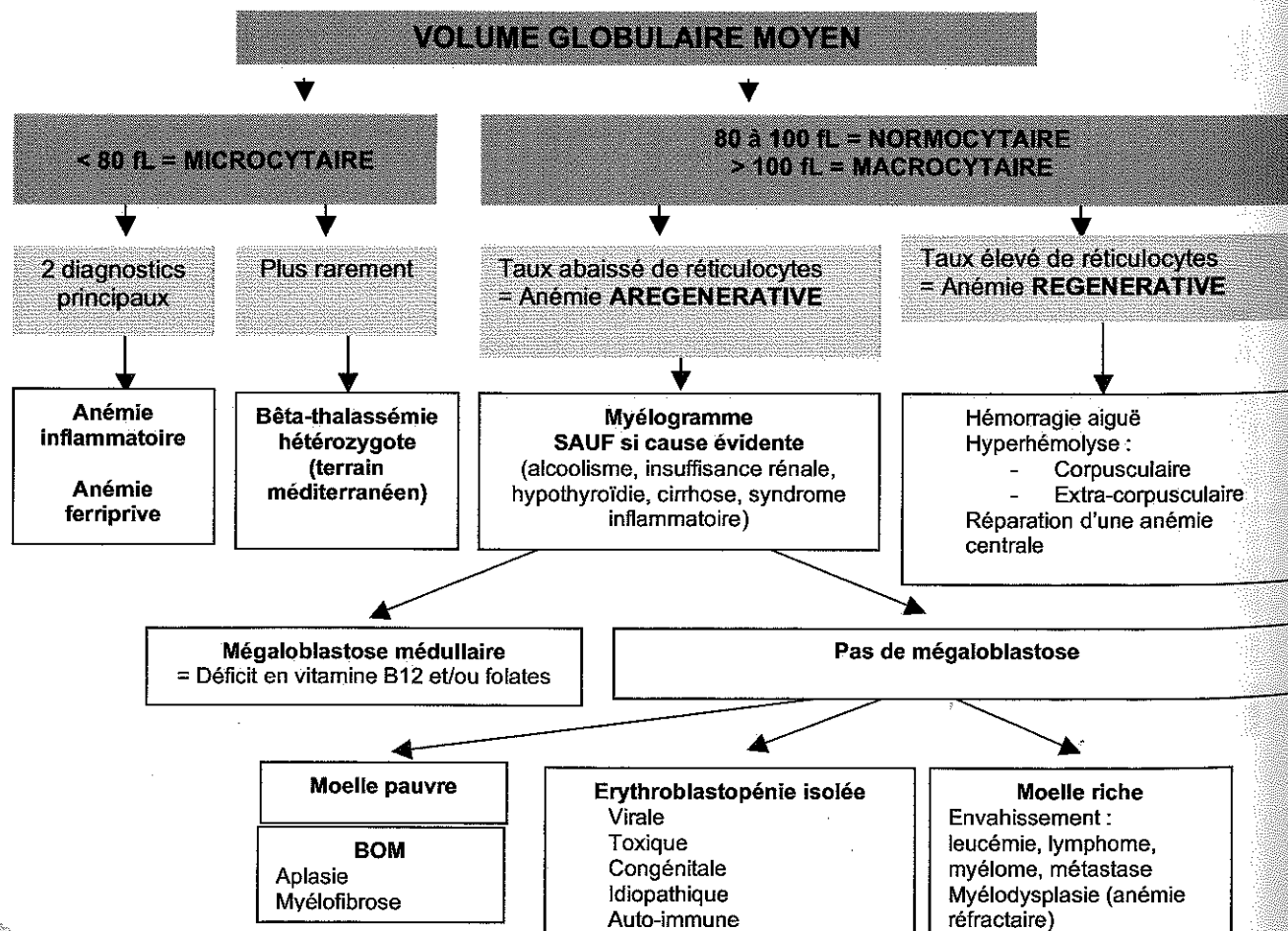
B RAPPELS GENERAUX

1	ELEMENTS BIOLOGIQUES		
NORMALES BIOLOGIQUES	Hémoglobine	12-16 g/dL (femme) 13-17 g/dL (homme)	Anémie en dessous Femme enceinte (< 2 ^{ème} trimestre) : taux inférieur à 10,5 g/dL Nouveau-né : taux inférieur à 14 g/dL
	VGM (Hb/nombre de GR)	80-100 fL	Anémie microcytaire en dessous macrocytaire au-dessus
	CCMH (Hb/hématocrite)	> 32 g/dL	Anémie hypochrome en dessous

	Réticulocytes	> 150 Giga/L	Anémie arégénérative en dessous
	Fer sérique	> 11 M	Bilan d'une anémie ferriprive
	Ferritinémie	> 20 g/dL (femme) > 30 g/dL (homme)	

2 ELEMENTS CLINIQUES	
PRINCIPES	<ul style="list-style-type: none"> Les éléments cliniques sont la conséquence de l'HYPOXIE TISSULAIRE Ils peuvent nécessiter, en cas de signe de GRAVITE, UNE TRANSFUSION DE CULOTS GLOBULAIRES
SIGNES GENERAUX	<ul style="list-style-type: none"> Pâleur cutanéomuqueuse généralisée : prédominant au niveau des conjonctives et des ongles Manifestations fonctionnelles anoxiques : <ul style="list-style-type: none"> Asthénie Dyspnée d'effort puis de repos Autres : vertiges, céphalées, tachycardie, souffle cardiaque anorganique
SIGNES DE GRAVITE	<ul style="list-style-type: none"> Signes fonctionnels par retentissement sur les organes : <ul style="list-style-type: none"> Cerveau : vertiges, acouphènes, scotome, céphalées, crise convulsive Système respiratoire : dyspnée au moindre effort, décompensation d'une insuffisance respiratoire Cœur : décompensation ou aggravation d'une pathologie préexistante, tachycardie, angor fonctionnel Signes de choc : sueurs, soif, tachycardie, hypotension artérielle voire vrai tableau de choc hypovolémique

3 ORIENTATION ETIOLOGIQUE



C ANEMIE ET MEDECINE INTERNE

1	MALADIE DE BIERMER
TERRAIN	<ul style="list-style-type: none"> Femme âgée AUTRES PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES associées : vitiligo, thyroïdite auto-immune, diabète...
SIGNES CLINIQUES	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome anémique : bien toléré, d'installation progressive SIGNES DE CARENCE EN B12 : <ul style="list-style-type: none"> Glossite atrophique Amaigrissement Douleurs abdominales Troubles du transit Troubles des phanères (peau sèche, ongles cassants, hyperpigmentation) Stérilité Ictère Troubles neurologiques : paresthésies, multinévrite voire troubles neuropsychologiques
BIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> Anémie MACROCYTAIRE AREGENERATIVE Dosage en folates sériques normal et VITAMINE B12 EFFONDREE DEFICIT EN FACTEUR INTRINSEQUE objectivé par 2 examens : augmentation des Ac anti-facteur intrinsèque et des Ac anti-cellules pariétales gastriques Myélogramme par ponction sternale : il permet de poser rapidement le diagnostic en montrant une moelle riche, mégaloblastique, bleutée
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> VITAMINE B12 parentérale : traitement d'attaque de 10 jours puis traitement d'entretien par injection IM 1 fois tous les 3-4 mois A VIE Surveillance (risque de CANCER GASTRIQUE) : fibroscopie gastrique tous les 3 ans

2	ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES PNDS (HAS) – OCTOBRE 2009
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> Anémie Par destruction des globules rouges (= hémolytiques) Par des auto-anticorps (= auto-immunes)
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome anémique Signes d'hémolyse chronique ou aiguë Signes se rapportant à l'étiologie propre
BIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> Anémie normocytaire normochrome régénérative Hyperleucocytose et thrombocytose Frottis : anisocytose, poïkilocytose, parfois schizocytes HEMOLYSE : HAPTOGLOBINE EFFONDREE, AUGMENTATION DE LA BILIRUBINE LIBRE ET DES LDH Bilan rénal : risque d'INSUFFISANCE RENALE AIGUE PAR NECROSE TUBULAIRE TEST DE COOMBS DIRECT ET INDIRECT : indispensable pour affirmer la présence d'anticorps et déterminer si ce sont des Ac chauds ou froids

ETIOLOGIES	<ul style="list-style-type: none"> • AHAI à anticorps chauds : hémopathies lymphoïdes, lupus, kyste de l'ovaire, infection virale, traitement par alpha-méthylidopa • AHAI à anticorps froids : maladie des agglutinines froides, infection bactérienne à <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, infection virale (CMV, MNI, VIH)
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • SYMPTOMATIQUE : HYDRATATION, supplémentation en folates (prévention de la carence secondaire à la régénération médullaire) • TRANSFUSION INUTILE sauf en cas de mauvaise tolérance • TRAITEMENT ETIOLOGIQUE : corticothérapie et splénectomie en cas d'anticorps chauds, plasmaphérèse si maladie des agglutinines froides • EDUCATION du patient sur les signes d'anémie, les conséquences des traitements

SYNTHESE ET MOTS CLES	
<ul style="list-style-type: none"> • L'anémie dépend de la valeur de l'hémoglobine. • Les réticulocytes doivent être demandés systématiquement. • En urgence : recherche de signes de gravité, groupage sanguins.. • Le classement est fonction du VGM et des réticulocytes • Le dosage du fer sérique, de la ferritinémie, de la vitamine B12 et des folates, lorsqu'ils est nécessaire, doit être pratiqué avant tout traitement. 	

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 297

Année	Source	Titre
2011	HAS	Diagnostic biologique d'une carence en fer : en 1 ^{ère} intention, doser la ferritine seule
2011	HAS	Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer - Rapport d'évaluation
2009	ALD n°2	Anémies hémolytiques auto-immunes

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 297

Année	Contenu
2004	Dossier 5 (anémie hémolytique)/9 (anémie hémolytique auto-immune)
2006	Dossier 2 (anémie carentielle)/8 (purpura thrombopénique sur lupus)
2007	Dossier 2 (anémie ferriprive)/4 (paludisme)
2009	Dossier 8 (anémie ferriprive)
2010	Dossier 3 (anémie de la grossesse)/7 (anémie ferriprive)
2011	Dossier 6 (épistaxis)

DOULEUR DES MEMBRES ET DES EXTREMITES

Item
306
Module 11
Partie III

Chapitre 32

CHAPITRE TRANSVERSALITE



OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.



MOTS CLES

- Excès de nociception
- Douleurs neuropathiques
- Psychogènes
- Syndrome myogène

Pour mieux comprendre

- Douleurs neuropathiques : activation des voies de la douleur sans stimulation nociceptive. Il s'agit d'un fond douloureux permanent à type de brûlure avec accès paroxystiques (décharges électriques en éclair), pouvant être accompagné d'une allodynie, une hyperalgésie et une hyperpathie.
- Allodynie : réponse douloureuse à une stimulation normalement indolore.
- Hyperpathie : douleur extrêmement intense qui se prolonge après l'arrêt du stimulus et dont l'étendue déborde la zone stimulée.
- Hyperalgésie : réponse anormalement intense à une stimulation douloureuse.

ITEM 306

A INTRODUCTION

Item transversal par définition, l'item 306 ouvre un vaste éventail de diagnostic étiologique, concernant l'ensemble des spécialités.

ITEM 306

B POUR COMPRENDRE : RAPPELS GENERAUX

1	GENERALITES
DEFINITIONS	<p>Douleur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • EXPERIENCE SENSORIELLE DESAGREABLE EN REPONSE A UNE LESION TISSULAIRE REELLE OU POTENTIELLE • Plusieurs types de douleurs EN TERME D'ORIGINE : <ul style="list-style-type: none"> – Douleur PAR EXCES DE NOCICEPTION : douleur secondaire à la stimulation des nocicepteurs – Douleur NEUROPATHIQUE : douleur secondaire à une lésion neurologique – Douleur MIXTE : neuropathique + nociceptive – Douleur PSYCHOGENE • Plusieurs types de douleurs en terme de durée : <ul style="list-style-type: none"> – Douleur AIGUE : inférieure à 3-6 mois, rôle d'alerte, utile – Douleur CHRONIQUE : supérieure à 3-6 mois, perd son rôle d'alerte, retentissement sur l'humeur

EXAMEN CLINIQUE	<p>Interrogatoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antécédents personnels médicaux et chirurgicaux • Traitement habituel • Habitude de vie : consommation de toxiques, d'alcool • Histoire de la maladie • DESCRIPTION DE LA DOULEUR : <ul style="list-style-type: none"> – Ancienneté, profil évolutif : aiguë ou chronique – Mode de début – Siège et irradiation – Type : brûlure, étau, torsion, picotement... – Intensité : évaluée par EVA – Facteurs calmant et facteurs aggravant la douleur – Traitements antalgiques essayés, efficacité, causes d'arrêt – Retentissement de la douleur : psychologique, socioprofessionnel – SIGNES ASSOCIÉS • Standard : <ul style="list-style-type: none"> – Commençant par la zone non douloureuse – Inspection : attitude antalgique, boiterie d'esquive – Examen neurologique : déficit sensitif, abolition des réflexes ostéo-tendineux – Examen vasculaire : pouls, signes de phlébite – Examen ostéo-articulaire : déformation, limitations articulaires passives et/ou actives • EXAMEN CLINIQUE SELON L'ORIENTATION ETIOLOGIQUE
------------------------	---

2	ETIOLOGIES
NEUROLOGIQUE	<p>Lésion du système nerveux périphérique (syndrome neurogène périphérique) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mononeuropathie tronculaire • Mononeuropathie radiculaire • Polyneuropathie • Polyradiculonévrite aiguë <p>Lésion du système nerveux central :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome cordonal postérieur • Syndrome thalamique • Atteinte corticale pariétale (cortex sensitif)
VASCULAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Artérielle : claudication artérielle des membres inférieurs, ischémie aiguë de membre • Veineuse : thrombose veineuse profonde
ARTICULAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Arthrose • Arthrite : infectieuse, inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde), micro-cristalline • Algodystrophie • Tendinopathie
OSSEUSE	<ul style="list-style-type: none"> • Ostéomyélite • Tumeur osseuse bénigne ou maligne, primitive ou secondaire • Ostéonécrose aseptique (hanche, condyle fémoral) • Fracture de fatigue
MUSCULAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • SYNDROME MYOGENE ET SES CAUSES
PARTIES MOLLES ET PEAU	<ul style="list-style-type: none"> • Erysipèle • Cellulite • Plaie, contusion, hématome

TRAUMATIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Entorse • Luxation • Fracture
PSYCHOGENE	<ul style="list-style-type: none"> • Conversion hystérique

ITEM 306

C SYNDROME MYOGENE ET MEDECINE INTERNE

L'ensemble des étiologies sera à traiter de façon spécifique dans chaque livre de spécialité.
Ce sous-chapitre s'intéressera au syndrome myogène peu traité et ayant attiré à la médecine interne.

1	GENERALITES
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • MANIFESTATIONS CLINIQUES, ELECTRIQUES ET HISTOLOGIQUES • RESULTANT DE L'ATTEINTE DES MUSCLES STRIES • INDEPENDAMMENT DE LA COMMANDE NERVEUSE OU DE LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • MYALGIES • Autres signes associés orientant vers un syndrome myogène : <ul style="list-style-type: none"> – DEFICIT MOTEUR (bilatéral, symétrique, à prédominance proximale (ceintures, musculature axiale) : signe du tabouret – AMYOTROPHIE IRREGULIERE – ABOLITION DE LA REPONSE IDIOMUSCULAIRE – AUCUN ARGUMENT POUR UN SYNDROME NEUROGENE périphérique (réflexes ostéo-tendineux présents, pas de trouble sensitif, ni de fasciculation)
GROUPE ETIOLOGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Affections musculaires acquises (adulte) : <ul style="list-style-type: none"> – Connectivites, myosites auto-immunes – Myopathies infectieuses – Myopathies endocriniennes – Myopathies toxiques : médicaments, alcool – Granulomatoses, sarcoïdoses – Syndrome hyperéosinophilique • Dystrophies musculaires congénitales • Myopathies métaboliques congénitales • Mitochondriopathies
A PARTE SYNDROME DE FATIGABILITE MUSCULAIRE MYALGIES	<p>En l'absence de signes associés orientant vers un syndrome myogène, le syndrome de fatigabilité musculaire, myalgies, est à évoquer et comprend les étiologies suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibromyalgie (argument de fréquence) • Etiologie métabolique : carence martiale, potassique, magnésium, vitamine D... • Vascularites, connectivites • Myalgies du sportif (contexte d'effort musculaire intense ou inadapté) • Myasthénie • Syndrome post-poliomyélique tardif • « Rigid spine syndrom : syndrome de l'homme raide »

2		EXAMENS COMPLEMENTAIRES
1 ^{ère} INTENTION	BIOLOGIE	<p>Biologie standard :</p> <ul style="list-style-type: none"> • NFS, éosinophilie • VS et CRP • TSH • Bilan phosphocalcique, bilan martial • Sérologie VIH <p>Enzymes musculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CPK • Aldolases • LDH • Transaminases (ASAT > ALAT)
	IMAGERIE	<ul style="list-style-type: none"> • Radiographies standards : mains, pieds, squelette axial
2 ^{ème} INTENTION	BIOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Auto-anticorps : FAN, anti-JO1, RNP, FR • Enquête infectieuse avec sérologies selon l'anamnèse : virale, parasitaire (toxoplasmose, trichinose) • Dosage de la maltase acide • Epreuve d'effort avec étude du rapport lactate/pyruvate • Myoglobininurie le lendemain de l'effort
	IMAGERIE	<ul style="list-style-type: none"> • IRM musculaire
	EMG	<p>SYNDROME MYOGENE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • EMG EN CONTRACTION = TRACE TROP RICHE (POTENTIELS DE DUREES BREVES ET POLYPHASIQUES) ET BAS VOLTE (FAIBLE AMPLITUDE) • EMG AU REPOS = SALVES MYOTONIQUES, POTENTIELS DE FIBRILLATION (HYPEREXCITABILITE MUSCULAIRE) • VITESSES DE CONDUCTIONS NERVEUSES MOTRICES ET SENSITIVES NORMALES <p>Syndrome neurogène</p>
	BIOPSIE MUSCULAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome myogène = aspect « bariolé » coexistence au sein d'un même fascicule de fibres atrophiées et de fibres normales (≠ de l'atrophie fasciculaire des atteintes neurogènes périphériques) • Recherche une atteinte métabolique, dystrophique : <ul style="list-style-type: none"> – La chaîne oxydative mitochondriale (mitochondriopathie et déficit en carnitine-palmityl-transférase) – La glycogénolyse (glycogénoses) • Signes de myosite

3		ETIOLOGIES
ADULTE AFFECTION MUSCULAIRE ACQUISE		<ul style="list-style-type: none"> • Connectivité, myosite auto-immune : <ul style="list-style-type: none"> – POLYMYOSITE – DERMATO-POLYMYOSITE – Myosite à inclusion • Myosites Infectieuses : <ul style="list-style-type: none"> – VIH – Légionellose – Parasitaire • Granulomatoses : sarcoïdose • Syndrome hyperéosinophilique • Toxiques : <ul style="list-style-type: none"> – Médicaments : statines, lithium, corticoïdes, chloroquine, antirétroviraux – Toxiques : alcool, amphétamines, héroïne • Endocrinopathies (dysthyroïdie, hyperparathyroïdie, syndrome de Cushing, diabète phosphoré...)

AFFECTIIONS LIEES A UN MODE DE TRANSMISSION ET A L'AGE	DYSTROPHIES MUSCULAIRES GENETIQUES	<ul style="list-style-type: none"> Sans myotonie : <ul style="list-style-type: none"> Duchenne Becker Avec myotonie (Steinert)
	MYOPATHIES METABOLIQUES GENETIQUES	<ul style="list-style-type: none"> Glycogénoses : <ul style="list-style-type: none"> McArdle Maladie de Pompe Maladie de Tarui Lipidoses : surcharge lipidique (déficit en carnitine) Troubles du métabolisme du calcium, potassium (paralysie périodique avec dyskaliémie) Myopathies congénitales (à bâtonnets, central-core, myo-tubulaire, centro-nucléaire)
	MITOCHON DROPATHIES	<ul style="list-style-type: none"> Congénitales : syndrome MELAS, MERRF... Acquise

SYNTHESE ET MOTS CLES



- L'origine d'une douleur des extrémités repose avant tout sur l'interrogatoire et l'examen clinique.
- On distingue les douleurs neurologiques (atteinte du système nerveux périphérique le plus souvent, ou central, atteinte musculaire), vasculaires (veineuse ou artérielle), ostéo-articulaires et psychogènes.
- Les explorations complémentaires seront déterminées uniquement en fonction des orientations étiologiques.

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 306

Année	Source	Titre
2007	HAS	Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples)
2005	HAS	Modalités de prise en charge d'une épaule douloureuse chronique non instable chez l'adulte

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 306

Année	Contenu
2005	Dossier 2 : gonarthrose
2006	Dossier 3 : cancer bronchique
2007	Dossier 3 (algodystrophie)/dossier 9 (ischémie aiguë de membre)



OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.



MOTS CLES

- PNEo > 500/mm³
- Parasitoses
- Immuno-allergiques
- DRESS
- Syndrome hyperéosinophilique idiopathique (> 1.500/mm³ sur plus de 6 mois)

Pour mieux comprendre

- Rôle majeur de l'interleukine 5 dans la différenciation et la maturation médullaire du polynucléaire éosinophile. L'éosinophile présente une répartition essentiellement tissulaire, avec une population majoritaire dans la muqueuse intestinale. Il joue un rôle dans la défense antiparasitaire, ainsi que dans les réactions immuno-allergiques.
- Toxicité majeure des éosinophiles par effet cytotoxique direct lié à la libération, au contact de la cellule à détruire, des nombreuses protéines contenues dans le polynucléaire éosinophile (major basic protein, neurotoxine, protéine cationique de l'éosinophile).
- Hyperéosinophilie chronique (supérieure à 6 mois) : cytotoxicité sur l'ensemble des organes, dont notamment l'atteinte cardiaque (fibrose endocardique).
- Parmi les parasitoses, seules les helminthoses (vers) provoquent des hyperéosinophilies, et surtout pour les parasitoses avec migration tissulaire (filarioses, anguillulose, bilharzioses, distomatoses, toxocarose). Le taux varie dans le temps (latence suivie d'une ascension rapide, taux maximal, puis décroissance lente) et peut subir une réascension lors d'une réinfestation (l'anguillulose), ou lors d'une thérapeutique antiparasitaire par libération massive d'antigènes.

ITEM 311

A INTRODUCTION

L'hyperéosinophilie est définie par la présence de plus de 500/mm³ polynucléaires éosinophiles circulants, contrôlée à au moins 2 reprises. Les étiologies sont nombreuses, mais dominées par les causes allergiques et les parasitoses.

B POUR COMPRENDRE : RAPPELS GENERAUX

1 GENERALITES	
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> L'éosinophilie se définit par : <ul style="list-style-type: none"> PRESENCE DE PLUS DE 500 POLYNUCLEAIRES EOSINOPHIRES CIRCULANTS PAR MM³ CONSTATEE SUR PLUSIEURS NUMERATIONS SUCCESSIVES Le pourcentage de polynucléaires éosinophiles dans la numération formule sanguine n'a aucun intérêt et ne doit pas être utilisé pour définir l'éosinophilie
PHYSIOPATHOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> Les polynucléaires éosinophiles sont produits sous la dépendance de facteurs synthétisés par les lymphocytes T CD4 et les PNE eux-mêmes : IL-5, IL-3, GM-CSF Les granulations éosinophiles contiennent du MBP (Major Basic Protein, antiparasitaire et histaminasique) et d'autres composants (peroxydase, neurotoxine, PAF, leucotriènes, TNF, interférons...) Les polynucléaires éosinophiles ont diverses fonctions : <ul style="list-style-type: none"> Effets bénéfiques : <ul style="list-style-type: none"> × Défense antiparasitaire × Contrôle de l'hypersensibilité immédiate : rôle dans les allergies Effets néfastes : <ul style="list-style-type: none"> × Cytotoxiques pour les récepteurs de surface × Toxicité cardiaque, hépatique, rénale et sur le système nerveux
2 S'ORIENTER DEVANT UNE HYPEREOSINOPHILIE	
INTERROGATOIRE	<ul style="list-style-type: none"> Antécédents personnels et familiaux, notamment allergiques et néoplasiques Mode de vie : toxiques, alimentation, hygiène, animaux, profession Traitements en cours Mode de découverte de l'éosinophilie et SIGNES ASSOCIES
EXAMEN CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> SIGNES GENERAUX Recherche de signes d'insuffisance médullaire et de SYNDROME TUMORAL avec palpation de toutes les aires ganglionnaires Recherche de signes d'AUTO-IMMUNITE Recherche de signes faisant évoquer une parasitose Examen cutané : signes d'allergie, éruption cutanée Recherche de complications induites par l'éosinophilie
ETIOLOGIES	<ul style="list-style-type: none"> ALLERGIQUE MALADIES SYSTEMIQUES ET AUTO-IMMUNES Médicamenteuse ou toxique Parasitaire (helminthiases) Hémopathies et cancers Syndrome hyperéosinophilique idiopathique (« syndrome de Chusid ») : <ul style="list-style-type: none"> Autres : maladie de Whipple, déficits immunitaires (Wiskott Aldrich, syndrome de Job), radiothérapie, splénectomie, maladie d'Addison

EXAMENS COMPLEMENTAIRES DE 1^{ère} INTENTION	<ul style="list-style-type: none"> • Frottis sanguin • Bilan hépatique et rénal • Bilan inflammatoire : VS, CRP (syndrome inflammatoire), électrophorèse des protéides sériques • NFS répétées : profil évolutif de l'éosinophilie (courbe de Lavier) • Examens parasitologiques des selles répétés, sérologies parasitaires adaptées (toxocarose) • IgE TOTALES (augmentées dans le cas des parasitoses et de l'allergie) • BILAN AUTO-IMMUN orienté par le contexte (FAN – ANCA) • Sérologies VIH, VHC, HTLV1/2
---	---

ITEM 311

C HYPEREOSINOPHILIE ET MEDECINE INTERNE

1	ALLERGIE
CONTEXTE	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperéosinophilie MODEREE < 1.5 G/L • CONTEXTE EVOCATEUR, avec des signes cliniques d'allergie • C'est la cause la plus fréquente d'éosinophilie dans les pays développés
TYPES D'ALLERGIES	<ul style="list-style-type: none"> • ASTHME • Rhinites et sinusites allergiques • Syndrome de Widal (asthme, allergie AINS, polypose nasale) • Pneumopathie d'hypersensibilité, aspergillose (toux, moules bronchiques, IgE augmentées, images en doigt de gant au scanner thoracique) • Trachéobronchite spasmodique • Affections CUTANEO-MUQUEUSES : eczéma, urticaire, angio-œdème... • Allergies médicamenteuses
DIAGNOSTIC	<ul style="list-style-type: none"> • IgE totales ou spécifiques • Prick tests

2	MALADIES SYSTEMIQUES ET AUTO-IMMUNES (cf. chapitres concernés)
MALADIES SYSTEMIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Vascularites : <ul style="list-style-type: none"> – Angéite de Churg et Strauss : asthme sévère, signes systémiques, pANCA – Wegener : sinusite, atteinte pulmonaire et rénale • Fasciite à éosinophiles (M de Shulman) • Autres vascularites (PAN) et connectivites : LES, PR, Behçet, polymyosite, dermatomyosite • Sarcoïdose • Maladie des embolies de cholestérol : homme, artériosclérose, facteur emboliques récents par chirurgie ou cathétérisme, signes cutanés distaux orteils, neuropathie, insuffisance rénale...
MALADIE VISCERALE A EOSINOPHILES	<ul style="list-style-type: none"> • Cutanée : pemphigoïde bulleuse, dermatite herpétiforme • Digestive : MICI, gastro-entérite à éosinophiles (ascite riche en éosinophile, sub-occlusion) • Pulmonaire : maladie de Carrington (PID chronique à éosinophile), aspergillose

3	APARTE SUR LES AUTRES CAUSES
MÉDICAMENTEUSE OU TOXIQUE	<p>Allergie médicamenteuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> Antibiotiques, anti-épileptiques (carbamazépine, phénitoïne, phénobarbital), phénothiazine, allopurinol, AINS et aspirine, tricycliques (imipramine), L-dopa, iode, héparine, amphotéricine B, disulone, sels d'or, L-tryptophane (myalgies) <p>DRESS SYNDROME :</p> <ul style="list-style-type: none"> Définition : <ul style="list-style-type: none"> Drug Rash with Eosinophilia ant Systemic Symptoms Apparition entre 2 et 8 semaines après le début du traitement en cours Type de traitements en cause : anticonvulsivants (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne), sulfamides Clinique : éruption morbilliforme du tronc et du visage, associée à une cytolyse hépatique et parfois une pneumopathie interstitielle Paraclinique : hyperéosinophilie élevée Traitement : <ul style="list-style-type: none"> ARRET IMMEDIAT DU TRAITEMENT SIGNALEMENT A LA PHARMACOVIGILANCE
HEMOPATHIES ET CANCERS	<ul style="list-style-type: none"> Hémopathies : MALADIE DE HODGKIN, lymphomes T dont le mycosis fongoïde, syndromes myéloprolifératifs plus rarement Tumeurs solides : sein, digestifs dont hépatique, bronchopulmonaire
SYNDROME HYPEREOSINOPHILIQUE IDIOPATHIQUE	<ul style="list-style-type: none"> = Syndrome de Chusid Pathologie touchant surtout l'homme jeune, d'évolution chronique et de cause inconnue, DEFINIE PAR UN TAUX DE POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES > 1.500/MM³ PENDANT PLUS DE 6 MOIS SANS ETIOLOGIE RETROUVEE Les manifestations cliniques sont dues aux lésions tissulaires provoquées par les polynucléaires éosinophiles : <ul style="list-style-type: none"> Signes généraux : fièvre, altération de l'état général... Atteinte cardiaque : dyspnée, souffle systolique, HTA, insuffisance cardiaque... Polyadénopathies et hépatosplénomégalie Troubles neurologiques : neuropathies périphériques, AVC, épilepsie...

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Définition de l'hyperéosinophilie : $> 500 \text{ PNEo/mm}^3$.
- Etiologie : allergiques, maladies systémiques et auto-immunes (syndrome de Churg et Strauss), médicamenteuses (DRESS...), toxiques, parasitaires (helminthiases), hémopathies et cancers.
- Syndrome hyperéosinophilique idiopathique (50% des cas) : taux de PNEo $> 1500/\text{mm}^3$ sur plus de 6 mois.

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 311

Année	Source	Titre
		Pas de conférence de consensus

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 311

Année	Contenu
	Jamais tombé aux ECN

ŒDEMES DES MEMBRES INFÉRIEURS

Item
323
Module 11
Partie III

Chapitre 34

CHAPITRE TRANSVERSALITÉ



OBJECTIF TRANSVERSALITÉ ECN

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.



MOTS CLÉS

- Insuffisance cardiaque
- Cirrhose/insuffisance hépatocellulaire
- Néphropathie glomérulaire
- Myxoœdème de l'hypothyroïdie

Pour mieux comprendre

- Par définition, il s'agit d'une rétention d'eau et de sodium dans les espaces interstitiels (hyperhydratation extracellulaire) à l'origine d'une augmentation anormale du volume des membres inférieurs.
- 4 mécanismes principaux sont possibles : augmentation de la pression hydrostatique, baisse de la pression oncotique, augmentation de la perméabilité vasculaire, et diminution du drainage lymphatique (cas du lymphœdème).

ITEM 323

A INTRODUCTION

La définition de l'œdème est une accumulation visible ou palpable de fluide dans le tissu interstitiel. L'anasarque est constituée par des œdèmes généralisés affectant le tissu cellulaire sous-cutané avec des épanchements des cavités séreuses pleurales et péritonéales (ascite).

Sur le plan étiologique, il est important de différencier les œdèmes généralisés conséquence d'une positivité de la balance sodée et hydrique (hyperhydratation extracellulaire) des œdèmes de cause locale, par inflammation, insuffisance veineuse ou lymphatique.

ITEM 323

B POUR COMPRENDRE : RAPPELS GÉNÉRAUX

DEFINITION

Œdème :

- **ACCUMULATION D'EAU DANS LE LIQUIDE INTERSTITIEL :**
 - Traduction clinique de l'hyperhydratation extracellulaire
 - Résulte d'un transfert trans-capillaire d'eau vers le tissu interstitiel
- **DIAGNOSTIC : CLINIQUE**
- Diagnostic différentiel : myxoœdème de l'hypothyroïdie

Anasarque :

- Syndrome œdémateux généralisé associant :
 - Œdèmes généralisés
 - Avec au moins un épanchement transudatif de séreuse : plevre, péritoine, péricarde

TYPE	LOCALISATION	DIFFUS	LOCALISES
		Bilatéraux Symétriques	Unilatéraux Asymétriques
		Déclives	Pas de redistribution à la déclivité
	CARACTERISTIQUES	Non inflammatoires Mous, blancs, Indolores	Inflammatoires, chauds, rouges douloureux
		Prenant le godet	Pas de prise de godet
SIGNES ASSOCIES	SIGNES ASSOCIES	Prise de poids +/- Anasarque (ascite, hydrothorax...) Signe la rétention hydrosodée	+/- Signes locaux

ITEM 323

C PRESENTATIONS CLINIQUES ET ETIOLOGIES

2		ETIOLOGIES CEDEMES MEMBRES INFÉRIEURS DIFFUS	
TYPE		PRESENTATION CLINIQUE	ETIOLOGIES
INSUFFISANCE CARDIAQUE	DROITE	<ul style="list-style-type: none"> • Turgescence jugulaire • Reflux hépato-jugulaire • Œdèmes membres inférieurs • Hépatalgie d'effort • Signe de Carvallo • Signe de Harzer 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance respiratoire chronique • Hypertension artérielle pulmonaire • BPCO • Cœur pulmonaire chronique • Pathologie valvulaire : insuffisance tricuspidale, etc. • Shunt gauche droite : communication interventriculaire
	GLOBALE	<ul style="list-style-type: none"> • Signes d'insuffisance ventriculaire droite et gauche • Crépitations des bases • Epanchement pleural 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopathie ischémique le plus souvent • Cardiopathie valvulaire • Cardiomyopathie hypertrophique, dilatée
CIRRHOSE		<ul style="list-style-type: none"> • Signes d'insuffisance hépatocellulaire • Signes d'hypertension portale • Signes de cirrhose 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcool • Hépatites virales chroniques : VHC VHB • NASH syndrome : stéatose hépatique non alcoolique : obésité • Autres : auto-immunes, métaboliques, médicamenteuses
NEPHROPATHIE GLOMERULAIRE		<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent pathologie glomérulaire personnel ou familial • Antécédent personnel de pathologie avec atteinte glomérulaire (diabète, lupus...) • HTA • Protéinurie à la bandelette urinaire • +/- Hématurie (microscopique) • Protéinurie ≥ 1 g/L • Hématurie avec hématies déformées et/ou cylindres hématuriques 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome néphrotique : protéinurie ≥ 3 g/24 h (≥ 50 mg/kg/24 h chez l'enfant) + protéinémie ≤ 60 g/L + albuminémie ≤ 30 g/L • Syndrome néphritique : glomérulonéphrite post-streptococcique

DENUTRITION	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoprotidémie et hypoalbuminémie • Cachexie, signes de dénutrition calorique avec perte de poids et protéique (amyotrophie, faiblesse musculaire) 	<ul style="list-style-type: none"> • Carence d'apport • Malabsorption • Hypercatabolisme
PRE-ECLAMPSIE	<ul style="list-style-type: none"> • Femme enceinte 2nd et 3^{ème} trimestre • Œdèmes des membres inférieurs • Douleurs épigastriques • Céphalées • Bilan fœtal et maternel complet 	<ul style="list-style-type: none"> • Prééclampsie
AUTRES	<ul style="list-style-type: none"> • Femme en période d'activité génitale • Prise de poids rapide (quelques jours) et cyclique • Localisation déclive • Médicaments • Imputabilité intrinsèque et extrinsèque • Choc septique 	<ul style="list-style-type: none"> • Œdèmes cycliques idiopathiques • Inhibiteurs calciques • AINS • Etiologie infectieuse

3 ETIOLOGIES ŒDEMES MEMBRES INFERIEURS LOCALISES	
OBSTACLE VEINEUX ET INSUFFISANCE VEINEUSE	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombose veineuse profonde • Varices
OBSTACLE LYMPHATIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Compression canal thoracique • Adénopathie volumineuse
AFFECTION LOCALE	<ul style="list-style-type: none"> • Erysipèle • Algodystrophie (= algoneurodystrophie) • Piqûre d'insecte • Cancer pelvien compressif sur les vaisseaux iliaques

SYNTHESE ET MOTS CLES	
<ul style="list-style-type: none"> • Œdèmes diffus/localisés. • 3 étiologies majeures des œdèmes bilatéraux : cardiaque, hépatique et néphrologique. • Plus rarement : dénutrition, prééclampsie, traitements... • Le principal diagnostic différentiel à évoquer est le myxoedème de l'hypothyroïdie. 	

Conférences de consensus – Recommandations			ITEM 323
Année	Source	Titre	
		Pas de conférences de consensus	

Sujets tombés à l'ECN		ITEM 323
Année	Contenu	
2004	Dossier 8 : syndrome néphrotique impur	

PHENOMENE DE RAYNAUD

Item
327Module 11
Partie III

Chapitre 35

CHAPITRE TRANSVERSALITE

**OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN**

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.

**MOTS CLES**

- Acrosyndrome paroxystique vasculaire
- Maladie *versus* syndrome de Raynaud
- Causes secondaires
- Capillaroscopie

Pour mieux comprendre

- Acrocyanose paroxystique caractérisée par des épisodes récidivants et transitoires de vasospasmes digitaux fréquemment associés à l'exposition au froid (diminution de température plus ou moins soudaine, contact avec un objet froid) ou à des émotions.
- Vasoconstriction digitale des artères, des artéioles pré-capillaires et des shunts artério-veineux cutanés.
- Sa pathogénie reste mal connue et fait intervenir une hyperactivité du système sympathique, la sécrétion de facteurs vaso-actifs (endothéline-1, *calcitonine gene related peptide*) sur des lésions vasculaires sous-jacentes en cas de phénomène de Raynaud secondaire.
- La maladie de Raynaud (idiopathique) correspond à une simple exagération de la réponse physiologique en cas d'exposition au froid et fait intervenir une hypersensibilité des récepteurs α -2 vasoconstricteurs et des perturbations dans la sécrétion endothéliale de médiateurs vaso-actifs. Elle est estimée à 90% des cas et est rarement invalidante dans les activités de la vie quotidienne. Le PR est dit « secondaire » ou syndrome de Raynaud lorsqu'il précède ou s'associe à une maladie générale ou une anomalie vasculaire locorégionale le plus souvent ischémique.

ITEM 327

A INTRODUCTION

Le syndrome de Raynaud dans sa forme idiopathique est très fréquemment retrouvé dans la population générale, de l'ordre de 5% en fonction des études, et même jusqu'à 10% des femmes, avec un sex-ratio de l'ordre de 3/1. L'interrogatoire minutieux et un bilan biologique minimal sont indispensables dans l'exploration du syndrome, à la recherche d'une cause secondaire (10 à 20% des cas).

B POUR COMPRENDRE : RAPPELS GENERAUX

1 GENERALITES	
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • ACROSYNDROME (SYNDROME DES EXTREMITES) DE TYPE PAROXYSTIQUE VASCULAIRE • FACTEURS DECLENCANTS : FROID, humidité, émotion • Fréquent : jusqu'à 10% des femmes
PHYSIOPATHOLOGIE	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Raynaud primitives (idiopathique) : <ul style="list-style-type: none"> – Physiopathologie multifactorielle : anomalie des récepteurs alpha-vasoconstricteurs et des médiateurs vaso-actifs • Syndrome de Raynaud secondaire : <ul style="list-style-type: none"> – Oblitération de la micro ou macro-circulation des doigts – Signes de vascularite +/- ischémiques
DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	<ul style="list-style-type: none"> • Engelures • Acrocyanose : la cyanose est permanente , contrairement au syndrome de Raynaud • Erythermalgie : <ul style="list-style-type: none"> – Associant rougeur, chaleur et douleur – Membre inférieur – Déclenché par le chaud – Souvent dans le cadre de syndrome myéloprolifératif
PRINCIPES	<ul style="list-style-type: none"> • TOUT SYNDROME DE RAYNAUD A L'ECN DOIT FAIRE RECHERCHER UNE SCLERODERMIE • UNE MALADIE DE RAYNAUD PRIMITIF IDIOPATHIQUE EST UN DIAGNOSTIC D'ELIMINATION


2 CLINIQUE 3 PHASES CLINIQUES		
SIGNES CLINIQUES	1 ^{ère} PHASE SYNCOPE	<ul style="list-style-type: none"> • Doigts BLANCS • D'aspect MORIBOND
	2 ^{ème} PHASE ISCHEMIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Doigts BLEUS • CYANOSE • PARESTHESIES
	3 ^{ème} PHASE ERYTHRO MERALGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Doigts ROUGES • RECHAUFFEMENT • DOULEURS
SIGNES DE GRAVITE	<p>Signes de gravité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte des 10 doigts • Ulcérations/nécroses digitales/sclérose ou œdème des mains • Signes systémiques, AEG • Absence de rémission estivale • Début > 40 ans • Atteintes nez/orteils/langue <p>La présence de SIGNES DE GRAVITE ORIENTE VERS UN SYNDROME DE RAYNAUD SECONDAIRE et non vers une maladie de Raynaud idiopathique</p>	

C ETIOLOGIES ET PRISE EN CHARGE

1 ETIOLOGIES	
MALADIE DE RAYNAUD IDIOPATHIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Acrosyndrome vasculaire primitif ou idiopathique Epidémiologie : 90% des syndromes de Raynaud Contexte : souvent ancien depuis adolescence, prédominance de femme, prédisposition spasme vasculaire (migraines, angor Printzmetal), caractère familial Clinique : <ul style="list-style-type: none"> Bilatéral, épargne les pouces Caractère isolé (= absence de « signes d'alarme ») DIAGNOSTIC D'ELIMINATION, établi sans autres causes secondaires retrouvées après 2 ans de surveillance BILAN MINIMAL ET CAPILLAROSCOPIE NORMAUX Surveillance clinique 2 ans
SYNDROME DE RAYNAUD SECONDAIRE	<ul style="list-style-type: none"> Collagénoses et vascularite (sclérodermie, connectivites, PR, LES, SAPL, DM, Horton, PAN, Takayashu, vascularites à ANCA) Artériopathies (surtout si Raynaud asymétrique) : athérome, vascularite de Buerger Causes mécaniques et traumatiques : <ul style="list-style-type: none"> Syndrome du canal carpien Syndrome défilé thoracique (côte surnuméraire ou hypertrophie des scalènes du sportif, manœuvre du chandelier positive, diagnostic au Doppler) TMS (syndrome du marteau piqueur, syndrome du marteau hypothénar, dactylographie) Causes immuno-hématologiques : MAF, SMP, cryoglobulinémie. Iatrogène/médicamenteuses : œstrogénostatifs, bêtabloquants (y compris oculaires), sympathomimétiques (y compris nasaux), antimigraineux (dérivés de l'ergot de seigle, tryptans, méthylsergide), cytotoxiques (vinblastine, bléomycine, cisplatine), interféron Toxiques : tabac, LSD, amphétamines, cocaïne, polyvinyle (plastique) Endocrinologiques : hypothyroïdie, acromégalie Paranéoplasiques

2 BILAN PARACLINIQUE	
BILAN MINIMAL	<ul style="list-style-type: none"> NFS, plaquettes, CRP, fibrinogène, EPS/IEPS AAN – ECT Radio thorax Radio mains Capillaroscopie
CAPILLAROSCOPIE	<ul style="list-style-type: none"> Permet de dépister précocement des signes de vascularites (arborescence en feuille de fougère, œdème) Recherche des signes de sclérodermie, aspect de méga-capillaires avec raréfaction des anses capillaires
BILAN ETIOLOGIQUE SELON TERRAIN	<ul style="list-style-type: none"> Explorations immunologiques (APL, cryoglobulinémies, ANCA) Explorations vasculaires : Doppler artériel du membre supérieur, pléthysmographie digitale

3 TRAITEMENT	
SYMPTOMATIQUE PREVENTIF	<ul style="list-style-type: none"> • SE PROTEGER DU FROID • ARRET DU TABAC, DES VASOCONSTRICTEURS (bêtabloquants notamment) • Antagonistes calciques vasodilatateurs (diltiazem TILDIEM®, nifédipine) • Si nécrose : Iloprost ILOMEDINE® • Problème de l'association Raynaud – migraines, avis spécialisé
ETIOLOGIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de RAYNAUD SECONDAIRE

SYNTHESE ET MOTS CLES	
<ul style="list-style-type: none"> • Toujours rechercher une étiologie secondaire à un syndrome de Raynaud avant de conclure à une origine idiopathique (ou maladie de Raynaud). • Etiologies secondaires : collagénoses (et en 1^{er} lieu une sclérodémie...), artériopathies, mécaniques ou traumatiques, toxiques (cocaïne, amphétamines...), hématologiques. • Le traitement repose essentiellement sur les mesures générales (lutte contre le froid, les traumatismes et évictions des agents vasoconstricteurs) ainsi que sur le traitement étiologique. Les inhibiteurs calciques peuvent être proposés. 	

Conférences de consensus – Recommandations			ITEM 327
Année	Source	Titre	
		Pas de conférence de consensus à ce jour	

Sujets tombés à l'ECN		ITEM 327
Année	Contenu	
	Jamais tombé à ce jour	

PURPURAS CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE

Item
330Module 11
Partie III

Chapitre 36

CHAPITRE TRANSVERSALITE

**OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN**

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.

**MOTS CLES**

- Purpura vasculaire/thrombopénique
- Biopsie cutanée et immunofluorescence
- Signes hémorragiques
- VHC et cryoglobulinémie
- VHB et PAN

Pour mieux comprendre

- Peu de progrès ont été réalisés dans la compréhension du purpura rhumatoïde.
- Il s'agit probablement d'une réponse immunitaire anormale à une agression antigénique externe.
- Le rôle central des IgA oriente vers un antigène présenté par les cellules immunitaires des muqueuses (augmentation du taux sérique d'IgA, déséquilibre en faveur des sous-classes IgA1, complexes immuns circulants composés d'IgA, augmentation des lymphocytes B circulants porteurs d'IgA membranaires).
- La maladie est souvent précédée d'une infection ORL ou respiratoire (streptocoque, adénovirus, *Parvovirus*, *Mycoplasma pneumoniae*, etc.) ou d'une prise médicamenteuse, toxique ou alimentaire. D'autres viroses pourraient être en cause (*Parvovirus* B19, EBV, CMV, VIH).

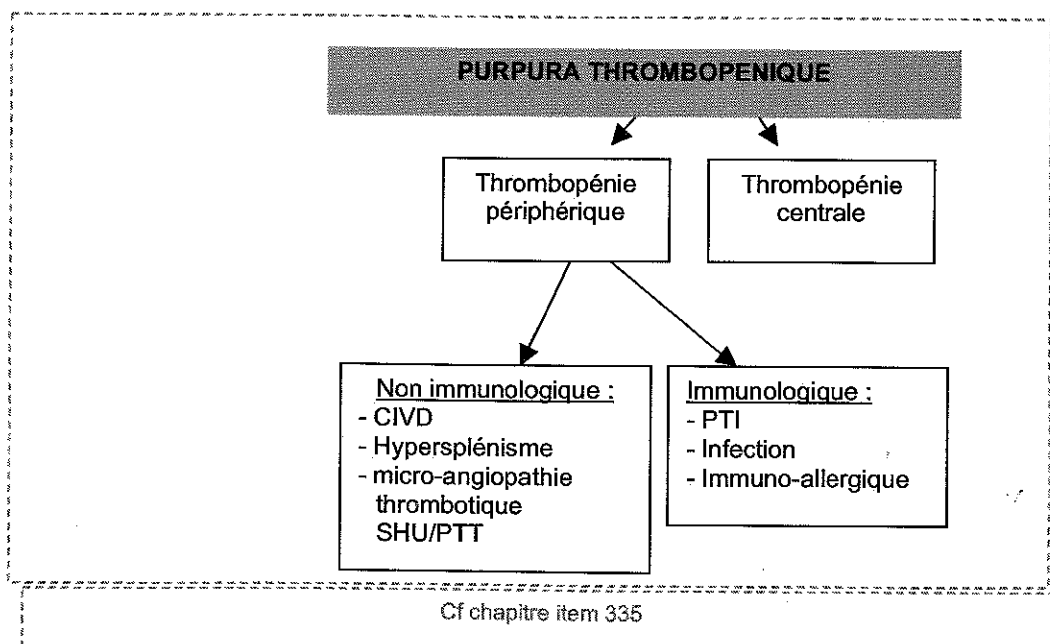
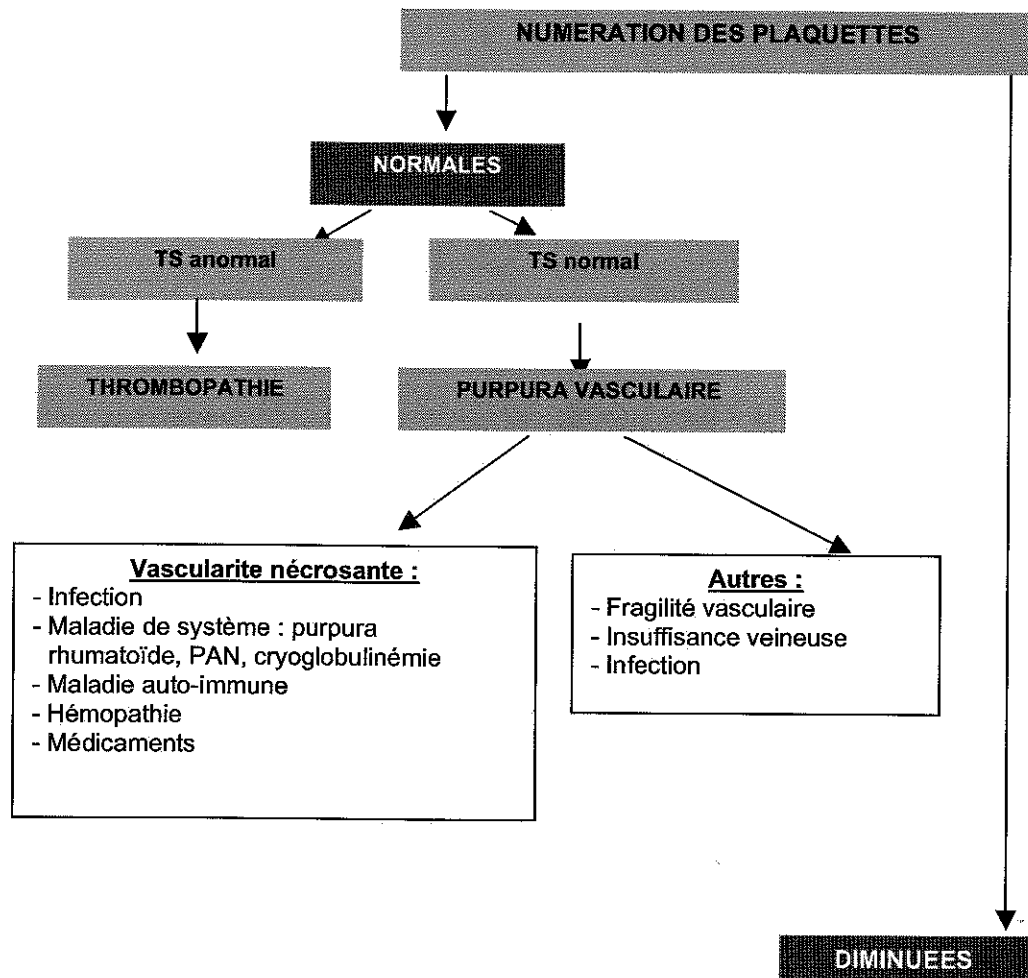
ITEM 330

A INTRODUCTION

Le purpura est une lésion cutanée (possible atteinte muqueuse) liée à l'extravasation de sang dans le derme. Le bilan étiologique est capital du fait de l'hétérogénéité de causes et de physiopathologies. La gravité de certains purpuras impose la réalisation de ce bilan en urgence ; il s'agit bien souvent d'un signe d'alarme, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune, qui il doit toujours faire évoquer une infection invasive à méningocoque.

B POUR COMPRENDRE : RAPPELS GENERAUX

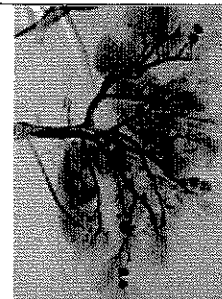
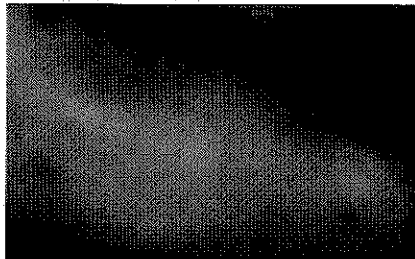
1 GENERALITES			
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • LESIONS CUTANÉES A TYPE DE TACHES ROUGE-POURPRE, NE S'EFFAÇANT PAS A LA VITROPRESSION • DIAGNOSTIC = CLINIQUE • Types : <ul style="list-style-type: none"> – Purpura D'ORIGINE HEMATOLOGIQUE (= THROMBOPENIQUE) – Purpura D'ORIGINE VASCULAIRE • Evolution : les lésions disparaissent progressivement en suivant les couleurs de la biligénèse. Il peut donc coexister des lésions d'âges différents et de couleurs différentes • LE REFLEXE : RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITE : <ul style="list-style-type: none"> – SYNDROME HEMORRAGIQUE : épistaxis abondants et répétées, pétéchies du voile ou bulles intrabuccales, hématurie à la BU, hémorragies au fond d'œil, signes d'hémorragie méningée... – Fièvre : tout purpura fébrile est un PURPURA FULMINANS JUSQU'A PREUVE DU CONTRAIRE – Rechercher un souffle cardiaque qui doit faire suspecter une ENDOCARDITE et aboutir à la réalisation d'une échographie cardiaque en urgence 		
	TYPES DE PURPURAS	Etiologies	Hématologique
		Biologie	Thrombopénie Troubles de l'hémostase primaire
		Aspect du purpura	Non infiltré Jamais déclive
		Autres lésions cutanées	Absentes
		Hémorragies cutanéomuqueuses	Présentes
		Antécédents	Accidents hémorragiques
			Vasculaire
			Plaquettes normales Pas de troubles de l'hémostase primaire
			Infiltré, polymorphe Parfois déclive
			Présentes
			Absentes
			Variables



C PURPURAS ET MEDECINE INTERNE

1	PURPURAS VASCULAIRES SUR VASCULARITES NECROSANTES
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • Définition histologique : ASSOCIATION DE NECROSE FIBRINOIDE SUR LA PAROI DES VAISSEAUX ET D'UN INFILTRAT DE POLYNUCLEAIRES A PETIT NOYAU • Le purpura est alors dû à une extravasation des globules rouges suite à l'atteinte de la paroi vasculaire
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Le purpura a les caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> – Il prédomine sur les zones déclives – Il est souvent déclenché par l'orthostatisme – Il est infiltré – Il est en général associé à d'AUTRES LESIONS CUTANEEES : urticaire, <i>livedo</i>, ulcérations nécrotiques... • Des ATTEINTES EXTRA-CUTANEEES sont fréquemment retrouvées : <ul style="list-style-type: none"> – Arthralgies – Atteinte rénale qui conditionne le pronostic – Douleurs abdominales avec troubles du transit – Atteinte cardiovasculaire – Atteinte neurologique...
EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • A VISEE DIAGNOSTIQUE ET ETIOLOGIQUE, ils comprennent : <ul style="list-style-type: none"> – Bilan INFECTIEUX : Ac anti-streptococciques, sérologies virales (VHB, VHC, VIH, <i>Parvovirus B19</i>)... – Bilan IMMUNOLOGIQUE : cryoglobuline, facteurs antinucléaires, ANCA, facteur rhumatoïde, dosage du complément, électrophorèse des protéines plasmatiques et immunofixation... – Radiographie thoracique – Le DIAGNOSTIC DE CERTITUDE repose sur l'examen histologique d'un PRELEVEMENT BIOPSIQUE de l'organe atteint
ETIOLOGIES	<ul style="list-style-type: none"> • Maladies de système : <ul style="list-style-type: none"> – PERIARTERITE NOUEUSE – PURPURA RHUMATOIDE – Lupus érythémateux disséminé – Polyarthrite rhumatoïde – Syndrome de Gougerot-Sjögren – Dermatomyosite • Infections : <ul style="list-style-type: none"> – Bactériennes : streptocoques, endocardite, lèpre, tuberculose, gonococcie, foyer infectieux ORL... – Virales : VHB, VHB, VIH, MNI, CMV, <i>Parvovirus B19</i> • Causes médicamenteuses : <ul style="list-style-type: none"> – Antibiotiques dont sulfamides – AINS et ASA – Produits iodés • Hémopathies : <ul style="list-style-type: none"> – Myélomes – Leucémies – Dysmyélopoïèse • Causes immunologiques : <ul style="list-style-type: none"> – CRYOGLOBULINEMIE – Hypergammaglobulinémie (maladie de Waldenström) – Déficit en alpha-1-antitrypsine – Déficit en certaines fractions du complément

2	PERIARTERITE NOUEUSE (VHB)
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • VASCULARITE NECROSANTE SYSTÉMIQUE évoluant par POUSSEES • Pas de cause connue retrouvée en dehors d'une association avec un virus dans < 10% des cas (VHB, VHC, <i>Parvovirus</i> B19, VIH...) • Touche les artères de moyen calibre • Association aux VIRUS : VHB, VHC, VIH, <i>Parvovirus</i> B19
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Signes GENERAUX : altération de l'état général, fièvre • Manifestations neurologiques : <ul style="list-style-type: none"> – Neuropathie périphérique, souvent précoce, parfois inaugurale à type de MULTINEVRITE SENSITIVOMOTRICE D'INSTALLATION RAPIDE, touchant préférentiellement les branches du sciatique – Atteinte du système nerveux central dans les formes graves • Manifestations cutanées : <ul style="list-style-type: none"> – NODULES DERMO-HYPODERMIQUES SUR LES TRAJETS ARTERIELS DES MEMBRES → caractéristiques de la maladie, – Purpura vasculaire infiltré – Autres signes de vascularite : livedo réticulé ulcérations nécrotiques • Atteintes articulaires et musculaires : <ul style="list-style-type: none"> – Myalgies intenses avec amyotrophie rapide – Arthralgies ou arthrites des grosses articulations • Manifestations cardiaques : <ul style="list-style-type: none"> – Tachycardie, quasi constante, résistante aux digitaliques et aux bêtabloquants – HYPERTENSION ARTERIELLE – Plus rarement : insuffisance cardiaque, troubles du rythme et de la conduction en rapport avec une atteinte myocardique (elle-même due à l'HTA et/ou à une atteinte spécifique des coronaires), atteinte péricardique • Manifestations DIGESTIVES : <ul style="list-style-type: none"> – DOULEURS ABDOMINALES fréquentes – Complications GRAVES : PERFORATIONS OU HEMORRAGIES DIGESTIVES • Manifestations RENALES de 2 types : <ul style="list-style-type: none"> – NEPHROPATHIE VASCULAIRE spécifique de la PAN se manifestant par une HTA sévère et une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique : micro-anévrismes et sténoses vasculaires, infarctus rénaux, nécrose corticale – Néphropathie glomérulaire : glomérulonéphrite proliférative épithéliale à croissants évoluant vers l'insuffisance rénale (manifestations glomérulaires discutées)
EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<p>Biologique (formes macroscopiques) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome inflammatoire (cf. chapitre concerné) • Créatinimétrie (atteinte rénale) • Hyperéosinophilie rare • ANCA négatif • FAN négatif • Sérologie VHB (et PCR si Ag HbS+)



	<p>Imagerie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si suspicion d'atteinte rénale/digestive : angio-IRM pour rechercher des micro-anévrysmes <p>Diagnostic de certitude histologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etudiée sur : <ul style="list-style-type: none"> – La biopsie neuro-musculaire, guidée par la clinique et l'EMG, – La PONCTION-BIOPSIE RENALE, APRES CONTROLE ANGIOGRAPHIQUE – La biopsie cutanée d'une lésion nodulaire • Aspect caractéristique : <ul style="list-style-type: none"> – Panartérite (atteinte de toute la paroi artérielle) – Des artères de petit et moyen calibre – Nécrosante – Granulomateuse – Segmentaire – Avec présence de lésions d'âges différents (témoins des poussées successives)
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • CORTICOIDES : <ul style="list-style-type: none"> – Quand PAN liée au VHB, corticothérapie courte de 1 à 2 semaines – Dans les autres cas : durée des corticothérapies = 1 an (bolus solumédrol IV puis 1 mg/kg per os) • ENDOXAN® : 0.6 g/m²/15jours pendant 1 mois, puis 1 x/mois pendant 4 à 6 mois • Traitement d'entretien : AZA/Méthotrexate • Traitement anti-VHB : interféron α + lamivudine

3 CRYOGLOBULINEMIE (VHC)	
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • Définition : <ul style="list-style-type: none"> – IMMUNOGLOBULINES SERIQUES PRECIPITANT AU FROID MAIS SE REDISSOLVANT AU CHAUD – Il en existe de 3 types : <ul style="list-style-type: none"> × TYPE I : MONOCLONALE × TYPE II : MIXTE AVEC COMPOSANT MONOCLONALE × TYPE III : MIXTE POLYCLONALE • Complications : <ul style="list-style-type: none"> – Les cryoglobulinémies peuvent se compliquer de manifestations de VASCULARITE PAR DEPOTS DE COMPLEXES IMMUNS – Anatomopathologie : atteinte des vaisseaux de petits calibres, infiltrat lymphocytaire périvasculaire • Résultats : <ul style="list-style-type: none"> – Les cryo mixtes asymptomatiques sont fréquentes au décours d'une stimulation antigénique (infections virales...) transitoire, fréquentes, à taux minime < 0.1 g/L et souvent sans signification pathologique – Le principal facteur stimulant les cryo est le VHC – Risque d'émergence d'un LMNH B avéré (cryo type II → clone B) : LBGC, lymphome du manteau

ETIOLOGIES	<ul style="list-style-type: none"> • VHC : <ul style="list-style-type: none"> - Principale cause des cryo (50-80%) - Type : CRYO DE TYPE 2 le plus souvent (avec ARN du VHC parfois retrouvé dans le cryoprécipité) - Cryo retrouvée chez 50% des VHC répliquants (la cryo est le + souvent asymptomatique) - Le traitement repose, en fonction de la gravité, sur l'association d'un TRAITEMENT ANTIVIRAL C et d'un traitement IMMUNOSUPPRESSEUR - Autres manifestations extrahépatiques secondaires au VHC : <ul style="list-style-type: none"> × Syndrome sec mais histologie différente du SGS × Thyroïdite auto-immune (anti-TPO) × Porphyrie cutanée tardive/dermatose bulleuse • Syndrome lymphoprolifératifs = LNH, Waldenström, myélomes • Maladies auto-immunes = SGS, LES, PR • Infections = endocardites, Lyme, syphilis... • Autres virus = VIH, VHB • Gammapathies monoclonales, maladie de Gaucher • Non déterminée = dites cryo « essentielles » 		
TYPE	1	<p>CRYO MONOCLONALE</p> <p>—</p> <p>Souvent IgM monoclonale</p> <p>Apparition rapide et symptomatique</p> <p>Taux souvent élevés (1 à 30 g/L)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • IgM : BOM <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Waldenström - LLC - LMNH • IgG ou IgA : Myélogramme <ul style="list-style-type: none"> - Myélome - LMNH - MGUS
	2	<p>CRYO MIXTE AVEC COMPOSANT MONOCLONAL</p> <p>—</p> <p>Souvent IgM (kappa) monoclonale IgG polyclonale</p> <p>Taux faibles souvent ≈ 1 g/L</p>	<ul style="list-style-type: none"> • VHC • MW/lymphomes • MAI, SGS, LES • Autres virus : VIH, VHB • Idiopathique • Maladie de Gaucher
	3	<p>CRYO MIXTE POLYCLONALE</p> <p>—</p> <p>Souvent IgM polyclonale IgG polyclonale</p> <p>Taux souvent bas (0.01 à 1 g/L)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MAI : SGS, LES, PR ... • Infections <ul style="list-style-type: none"> - Bactériennes : endocardite d'Osler, Lyme, syphilis, fièvre Q... - Virales : EBV, CMV, VIH... - parasitaire : toxo, palu, bilharziose... - Fongiques • SLP : LLC, lymphomes • SMP : polyglobulie, splénomégalie myéloïde • Idiopathiques : cryo mixtes symptomatiques
EXAMEN CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • SIGNES GENERAUX : fièvre, asthénie • ARTICULATIONS : <ul style="list-style-type: none"> - Arthralgies d'origine auto-immune - Arthropathie microcristalline par précipité cristallin avec signes systémiques • FOIE : hépatopathies chroniques orientant vers l'étiologie virale C • Œdèmes fréquents • PEAU : <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de Raynaud secondaire - Livedo, urticaire - Manifestations ischémiques = par précipitation intravasculaire (cryo type I ou II) : nécrose digitale - Vascularite leucocytoclasique = purpura vasculaire déclive (membre inf > sup > tronc) respect de la face • REIN : syndrome néphritique par glomérulonéphrite membrano-proliférative de type 1 (protéinurie, hématurie, HTA, insuffisance rénale, membrane en double contour en anapath) • NERF : neuropathie périphérique mixte sensitive et motrice, plus souvent qu'une mononévrite multiple 		

EXAMENS COMPLEMENTAIRES	CONDITIONS DE PRELEVEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Prélèvement et acheminement de l'échantillon avec une température la plus proche de 37°C • Recherche des cryoglobulines à intervalle régulier, à 4°C, jusqu'à 7 jours • Les taux de précipitation sont très variables (0.01 à 50 g/L) et sans parallélisme entre le taux et la clinique • Mesure quantitative et qualitative pour quantifier et typer la cryo
	EXAMENS BIOLOGIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperviscosité responsable d'anomalies fluctuantes : hyperprotidémie, fausses hyperleucocytose et thrombocytose... • Ig monoclonale ou polyclonales selon le type de cryo • « Complexes immuns circulants » = type 2 et 3 = « cryo mixtes » • Baisse du complément C4 alors que C3 et CH50 sont normaux (la remontée du C4 sera alors 1 des 1^{ers} signes de contrôle de la maladie) • Cryofibrinogène augmenté • Facteur rhumatoïde + (sans anti-CCP), les FAN sont négatifs (sauf si MAI associée) • Sérologie VHC +/- PCR et génotypage
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • PREVENTIF : <ul style="list-style-type: none"> - Protection contre le froid - Hydratation • TRAITEMENT DE LA CRYO = TRAITEMENT ETIOLOGIQUE : <ul style="list-style-type: none"> - Traitement VHC (peg-INF + ribavirine) - Traitement lymphoprolifération (polychimiothérapie) - Traitement maladie auto-immune = corticoïdes/EDX • TRAITEMENT DANS LE CAS DU VHC : <ul style="list-style-type: none"> - Formes modérées : <ul style="list-style-type: none"> × Traitement VHC (Peg-INF + ribavirine) - Formes sévères : <ul style="list-style-type: none"> × Ritux 4 perfusions 375 mg/m² × + Traitement VHC (Peg-INF + ribavirine) - Formes « catastrophiques » : <ul style="list-style-type: none"> × Echanges plasmatiques × Ritux 4 perfusions 375 mg/m² × EDX 	

4	PURPURA RHUMATOÏDE
DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • VASCULARITE SYSTÉMIQUE IMMUNOALLERGIQUE DE TYPE III DE GELL ET COOMBS (AVEC DÉPÔTS DE COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS) • Étiologie : inconnue • Contexte : <ul style="list-style-type: none"> – Enfants de sexe masculin – Avant 8 ans – Période hivernale • Facteurs déclenchants parfois retrouvés : rhinopharyngite, vaccin, prise médicamenteuse
CLINIQUE	<p>TRIADÉ CLASSIQUE = PURPURA + DOULEURS ABDOMINALES + ARTHRALGIES :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Purpura vasculaire décline (prédominant aux membres inférieurs), augmenté en orthostatisme, infiltré et en général pétéchial • Douleurs abdominales avec parfois diarrhée, vomissements • Manifestations articulaires : arthralgies ou arthrite des membres inférieurs, bilatérales et transitoires le plus souvent • Autres : possibilité de lésions urticariennes, d'œdèmes localisés notamment lombaires
EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	<p>A visée diagnostique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémogramme : normal, pas de thrombopénie • Aucun autre examen n'est nécessaire pour affirmer le diagnostic <p>A la recherche de complications :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bandelette urinaire • Créatinine, urée, ionogramme, protéinurie des 24 h • Ponction-biopsie rénale : <ul style="list-style-type: none"> – Indications : syndrome néphrotique impur, protéinurie supérieure à 1 g/j pendant plus de 1 mois, insuffisance rénale, hypertension artérielle et/ou hématurie macroscopique récidivante – Résultat : atteinte mésangiale avec dépôts d'IgA, glomérulonéphrite • Echographie abdominale
TRAITEMENTS	<ul style="list-style-type: none"> • Tableau typique non compliqué : traitement antalgique uniquement • Hospitalisation nécessaire en cas d'intolérance alimentaire, de douleur abdominale résistant au traitement et/ou de complications avec traitement symptomatique et instauration de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs
EVOLUTION	<ul style="list-style-type: none"> • Par poussées successives de durée variable • Affection en général BENIGNE ET DE REGRESSION SPONTANÉE, mais 10% des cas évoluent vers l'insuffisance rénale chronique • Une SURVEILLANCE RAPPROCHÉE est nécessaire : examen clinique avec TA et BU 1 fois par semaine, puis 1 fois par mois pendant 1 an
COMPLICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Rénales : elles conditionnent le pronostic. Il s'agit le plus souvent d'une NEPHROPATHIE GLOMÉRULAIRE avec protéinurie, HTA, syndrome néphrotique et insuffisance rénale • Digestives : hématome des parois, hématome pariétal intestinal, invagination intestinale aiguë, péritonite aiguë, dénutrition • Plus rarement : orchite, convulsions, encéphalite

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Purpura aigu = diagnostic en urgence d'une thrombopénie (signes hémorragiques associés), ou d'une infection (méningococcémie, gonococcémie, endocardite bactérienne).
- Chez l'enfant, argument de fréquence : purpura rhumatoïde, mais argument de gravité : méningococcémie.
- Dosage des plaquettes systématiques devant tout purpura aigu.
- *Purpura fulminans* = antibiothérapie et réanimation urgente.
- Purpura vasculaire : purpura infiltré, polymorphe doit faire rechercher une atteinte viscérale associée dans le cadre d'une pathologie systémique.

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 330

Année	Source	Titre
2010	HAS	Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte.

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 330

Année	Contenu
2004	Dossier 9 : mononucléose infectieuse
2006	Dossier 8 : PTI sur lupus érythémateux disséminé
2008	Dossier 9 : contre-indication à la ponction lombaire

SPLÉNOMÉGALIE

Item
332Module 11
Partie III

Chapitre 37

CHAPITRE TRANSVERSALITE

**OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN**

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.

**MOTS CLES**

- Hauteur > 14 cm
- Examen hématologique
- Splénectomie
- Hypersplénisme, infarctus splénique

Pour mieux comprendre

- Organe de 200 g chez l'adulte, localisé dans l'hypochondre gauche, en regard de la 10^{ème} côte, en dérivation entre la circulation systémique et portale.
- Entre le 3^{ème} et 5^{ème} mois de la vie intra-utérine, rôle hématopoïétique important qui régresse ensuite au détriment de la moelle osseuse, mais ce rôle peut persister ou réapparaître en pathologie.
- Chez l'adulte, rôle de régulation du flux sanguin, de stockage (30% de la masse plaquettaire de l'organisme), de filtre (élimination des hématies anormales et vieilles ou contenant des inclusions type parasite par exemple) et de réponse immunitaire impliquant les cellules lymphoïdes et les macrophages, avec production d'anticorps (essentiellement les IgM dirigées contre les bactéries encapsulées).
- Une rate palpable est pathologique et nécessite un bilan étiologique.

ITEM 332

A INTRODUCTION

La splénomégalie correspond à l'augmentation du volume de la rate qui devient palpable, ou qui dépasse 14 centimètres de hauteur en imagerie.

Les étiologies sont multiples, mais peuvent être regroupées en 4 grands groupes, à explorer systématiquement : l'hyperactivité du système lymphoïde (infections, maladies de système), abcès ou infarctus splénique, hypertension portale, syndrome lymphoprolifératif.

B POUR COMPRENDRE : RAPPELS GENERAUX

1	GENERALITES
DEFINITION	<p>Définition :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLINIQUE : EN DECUBITUS, INSPIRATION PROFONDE TOUTE PERCEPTION CLINIQUE EST PATHOLOGIQUE • Imagerie : par écho ou TDM/IRM avec une hauteur > 14 cm et axe ant-post > 12 cm <p>Diagnostics différentiels :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumeur : rein gauche, queue du pancréas, angle colique gauche • Masse rénale gauche, gros rein gauche • Hypertrophie du foie gauche ou du lobe gauche du foie
ANATOMIE PHYSIOLOGIE PHYSIOPATHOLOGIE	<p>Anatomie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La rate est un ORGANE LYMPHOIDE très vascularisé qui se draine dans le système veineux porte • Le poids moyen d'une rate normale est de 250 g environ <p>Physiologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elle assure 4 fonctions physiologiques principales : <ul style="list-style-type: none"> – Action immunitaire – Stockage des plaquettes : 1/3 du pool circulant – Elimination des hématies anormales ou vieilles et des particules étrangères – Activité hématopoïétique durant la vie fœtale <p>Physiopathologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La rate n'est normalement pas palpable, sauf chez l'enfant où la rate est palpable jusqu'à 6 mois • TOUTE RATE PALPABLE APRES 6 MOIS est donc pathologique et signe une SPLENOMEGALIE

2	PRISE EN CHARGE
INTERROGATOIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Terrain : âge, antécédents familiaux et personnels, origine ethnique • Traitements en cours • Circonstances de découverte et évolution
EXAMEN PHYSIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • PALPATION ABDOMINALE : <ul style="list-style-type: none"> – Patient en décubitus dorsal, respirant amplement – Main droite de l'examineur posée à plat ou en oblique – Masse superficielle dans l'hypochondre gauche, s'abaissant à l'inspiration : le bord inférieur de la rate (crênelé) vient toucher la pulpe des doigts lorsque la main de l'examineur remonte de la fosse iliaque gauche vers le rebord costal gauche • Recherche de COMPLICATIONS • Recherche de signes orientant vers une ETIOLOGIE : adénopathies, altération de l'état général, syndrome tumoral, signes de cirrhose, hépatomégalie, signes d'infection...

EXAMENS COMPLEMENTAIRES	Examens complémentaires GUIDES PAR LA CLINIQUE
	Examens biologiques : <ul style="list-style-type: none"> • HEMOGRAMME avec réticulocytes et frottis sanguin • BILAN D'HEMOLYSE : haptoglobine, bilirubine totale et libre, LDH • Recherche de syndrome inflammatoire : VS, CRP • Sérologies virales et parasitaires selon la clinique • Bilan hépatique, TP, facteur V • Electrophorèse des protéines sériques • Myélogramme si suspicion d'hémopathie maligne • BILAN IMMUNOLOGIQUE SELON LES POINTS D'APPELS CLINIQUES
	Examens morphologiques : <ul style="list-style-type: none"> • Echographie, scanner • En cas de doute diagnostique ou pour rechercher des complications
	Splénectomie diagnostique : <ul style="list-style-type: none"> • En dernier recours • Devant une splénomégalie isolée et évolutive dont l'étiologie reste indéterminée • On pourra y associer ponction-biopsie hépatique associée


ITEM 332

C SPLENOMEGALIE ET MEDECINE INTERNE

1	ETIOLOGIES
MALADIES DE SYSTEME	<ul style="list-style-type: none"> • LUPUS • PR , SYNDROME DE FELTY = NEUTROPENIE + LYMPHOCYTOSE +SMG • GRANULOMATOSES, SARCOIDOSE • PAN, Still • Amylose • Fièvres héréditaires, maladie périodique • Maladie de Gaucher (déficit en glucocérébrosidase) • Hypersensibilité médicamenteuse • Syndrome d'activation macrophagique
INFECTIEUSES	<ul style="list-style-type: none"> • Infections bactériennes : ENDOCARDITE, sepsis sévère à pyogènes, brucellose, syphilis, typhoïde, tuberculose des organes hématopoïétiques • Infections virales : VIH, EBV, CMV, hépatites virales, rubéole • Infections parasitaires : paludisme, toxoplasmose, leishmaniose viscérale, trypanosomiase, bilharziose, hydatidose • Infections mycotiques : sepsis à <i>Candida</i>
HEMATOLOGIQUES	<p>Causes bénignes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anémie hémolytique chronique • Hémolyse chronique compensée sans anémie <p>Causes malignes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndromes myéloprolifératifs : maladie de Vaquez, leucémie myéloïde chronique, splénomégalie myéloïde • Syndromes lymphoprolifératifs : LLC, maladie de Waldenström, leucémie à tricholeucocytes • Lymphomes : maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens • Leucémies aiguës
HYPERTENSION PORTALE	<ul style="list-style-type: none"> • Bloc sus-hépatique : SYNDROME DE BUDD-CHIARI (thrombose des veines sus-hépatiques), INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE • Bloc hépatique : CIRRHOSE, bilharziose, maladie de Wilson, sarcoïdose • Bloc sous-hépatique : THROMBOSE PORTALE, cavernome, compression par une tumeur pancréatique et/ou des adénopathies

AUTRES	<ul style="list-style-type: none"> • Maladies de surcharge : amylose, hémochromatose, maladies métaboliques congénitales (maladie de Gaucher, de Niemann-Pick) • Causes tumorales : <ul style="list-style-type: none"> – Bénignes : kystes, hamartomes, angiomes – Malignes : lymphomes, métastases • Splénomégalie idiopathique = syndrome de Banty
---------------	---

2 LES SUITES D'UNE SPLENOMEGALIE	
COMPLICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • INFARCTUS SPENIQUE • HEMATOME SOUS-CAPSULAIRE, rupture de rate après traumatisme • HYPERSPLENISME (hémolyse, cytopénies, baisse du facteur V...) • Hémodilution (anémie et insuffisance cardiaque à haut débit) • Hypertension portale • Diminution de l'efficacité transfusionnelle
PRECAUTIONS A PRENDRE CHEZ LE PATIENT SPLENECTOMISE	<ul style="list-style-type: none"> • EDUCATION et INFORMATION du patient • PREVENTION DES INFECTIONS (à germes encapsulés surtout) : <ul style="list-style-type: none"> – Vaccination anti-pneumococcique avant la splénectomie – Vaccination anti-<i>Haemophilus influenzae</i> : enfant et adulte immunodéprimé – Mise à jour du calendrier vaccinal – Prophylaxie par antibiotiques <i>per os</i> (pénicilline V = Oracilline®) pendant 2 ans • Port d'une CARTE DE SPLENECTOMISE • SURVEILLANCE du patient • Consultation en urgence en cas de fièvre : traitement antibiotique conseillé par céphalosporines de 3^{ème} génération (risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline), puis adaptation à l'antibiogramme

SYNTHESE ET MOTS CLES		
<ul style="list-style-type: none"> • Infectieux : pyogènes (endocardite...), abcès splénique, fièvre typhoïde, mononucléose infectieuse, CMV, VIH, VHB, VHC, paludisme. • Hématologique : hémolyse chronique (toutes les hémolyses chroniques donnent une splénomégalie), hémopathies malignes (syndrome myélo-prolifératif, leucémie aiguë et LLC). • Hypertension portale : cirrhose, insuffisance cardiaque droite, syndrome de Budd-Chiari, thrombose portale. • Plus rarement : maladies systémiques (LES, PR réalisant un syndrome de Felty), maladie de surcharge (maladie de Gaucher, amylose), tumeurs spléniques solides. 		

Conférences de consensus - Recommandations			ITEM 332
Année	Source	Titre	
		Pas de conférence de consensus à ce jour	

Sujets tombés à l'ECN		ITEM 332
Année	Contenu	
2004	Dossier 9 : leucémie lymphoïde chronique/mononucléose infectieuse	
2007	Dossier 4 : paludisme	
2011	Dossier 9 : fièvre typhoïde	

THROMBOPENIE

Item
335Module 11
Partie III

Chapitre 38

CHAPITRE TRANSVERSALITE

**OBJECTIF TRANSVERSALITE ECN**

- Ce chapitre est à traiter dans votre livre de spécialité concerné afin de conserver votre mémoire visuelle.
- Cependant, s'identifiant comme question transversale, cet item sera traité et ne concernera uniquement que la partie médecine interne.

**MOTS CLES**

- Purpura thrombopénique idiopathique
- Thrombopénie induite par l'héparine
- Plaquettes < 150 G/L
- Myélogramme systématique

Pour mieux comprendre

- Plaquettes = cellules anucléées de diamètre de 3 μm et de 1 μm d'épaisseur, séparées les unes des autres et restant à distance de la paroi vasculaire à laquelle elles n'adhèrent pas dans les conditions physiologiques. La membrane de la plaquette est formée d'une bi-couche phospholipidique dans laquelle sont insérés des récepteurs pour le facteur Willebrand (récepteur glycoprotéique GPIb) et le fibrinogène (GPIIb/IIIa), ainsi que pour l'ADP, le collagène, la thrombine.
- Rôle dans l'hémostase primaire : formation du clou plaquettaire par adhésion plaquettaire au sous-endothélium : le facteur Willebrand est nécessaire à cette phase de la fonction plaquettaire en favorisant un pont entre le collagène sous-endothélial et la plaquette via la GPIb. Cela génère une activation plaquettaire qui s'accompagne de phénomènes physiques et biochimiques qui vont permettre le changement de forme de la plaquette (formation de sphères plaquettaires et de pseudopodes), la sécrétion rapide du contenu des granules recrutant des plaquettes via leurs récepteurs spécifiques à la surface plaquettaire (ADP, sérotonine et thromboxane A2 [TxA2] issu du métabolisme des prostaglandines et également puissant vasoconstricteur) et une exposition de l'intégrine GPIIb/IIIa qui, activée, fixe le fibrinogène et permet l'agrégation plaquettaire.

ITEM 335

A INTRODUCTION

Une thrombopénie est définie par une numération plaquettaire inférieure à 150 G/L. Elle peut classiquement se compliquer d'hémorragies, qui ne surviennent cependant que pour des chiffres inférieurs à 50 G/L, en l'absence de troubles de l'hémostase ou de la coagulation associés. Les atteintes sévères (hémorragies viscérales en particulier cérébro-méningées) sont caractérisées par des chiffres inférieurs à 20 G/L habituellement.

Les étiologies sont multiples, centrales et périphériques, et le contexte clinique, le myélogramme et l'hémogramme associé à un bilan simple de l'hémostase permettent le plus souvent de préciser le mécanisme de la thrombopénie.

B POUR COMPRENDRE : RAPPELS GENERAUX

DEFINITION	<ul style="list-style-type: none"> • NOMBRE DE PLAQUETTES < 150 GIGA/L SOIT 150.000/MM³ • DIAGNOSTIC = HEMOGRAMME • LE REFLEXE : RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITE : <ul style="list-style-type: none"> – SYNDROME HEMORRAGIQUE : épistaxis abondantes et répétées, pétéchies du voile ou bulles intrabuccales, hématurie à la BU, hémorragies au fond d'œil, signes d'hémorragie méningée... – Fièvre : tout purpura fébrile est un PURPURA FULMINANS JUSQU'A PREUVE DU CONTRAIRE 		
FAUSSES THROMBOPENIES	<ul style="list-style-type: none"> • Cause : AGGLUTINATION DES PLAQUETTES DANS LE TUBE A EDTA (éthylène diamine tétra-acétique = rôle anticoagulant) utilisé lors du prélèvement sanguin • Clinique : il n'existe aucun signe clinique hémorragique • Conduite à tenir : <ul style="list-style-type: none"> – RECONTROLLER LE NOMBRE DE PLAQUETTES EN UTILISANT UN TUBE CITRATE : dans ce type de tube, il ne peut pas y avoir d'agglutination plaquettaire – Réaliser un frottis sanguin pour obtenir un compte plaquettaire et rechercher des amas plaquettaires traduisant l'agglutination 		
SIGNES DE GRAVITE	<ul style="list-style-type: none"> • Signes de gravité : <ul style="list-style-type: none"> – Un taux de PLAQUETTES INFERIEUR A 20 GIGA/L (20.000/mm³) – Le purpura EXTENSIF OU MUQUEUX (bulles buccales) – La présence d'une CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) – La prise de traitements anti-agrégants ou anticoagulants – La présence d'hémorragies au fond d'œil – L'origine centrale de cette thrombopénie • Conduite à tenir : <ul style="list-style-type: none"> – Hospitalisation en urgence – LA TRANSFUSION PLAQUETTAIRE EST INDIQUEE EN CAS DE THROMBOPENIE < 20 GIGA/L AVEC SIGNES HEMORRAGIQUES DIGESTIFS ET/OU CEREBRAUX – Traitement symptomatique adapté au type de saignement 		
ETIOLOGIES	MECANISME CENTRAL	Acquises	<ul style="list-style-type: none"> • Envahissement médullaire : leucémie aiguë, myélome, métastase, lymphome • Syndrome myélodysplasique • Aplasie médullaire • Myélofibrose • Thrombopoïèse inefficace : carence en B12, B9 • Thrombopénie toxique : alcool
		Constitutionnelles	<ul style="list-style-type: none"> • Amégacaryocytose congénitale • Maladie de Fanconi

	MECANISME PERIPHERIQUE	Destruction plaquettaire	<ul style="list-style-type: none">• Cause IMMUNOLOGIQUE :<ul style="list-style-type: none">– Auto-anticorps : facteur rhumatoïde, lupus, hépatite chronique active, PTI– Allo-anticorps : post-transfusion, allo-immunisation materno-fœtale• Cause infectieuse : VIH, CMV, EBV, VHC, VHB, rougeole, rubéole• Cause MEDICAMENTEUSE : HEPARINE
		Séquestration plaquettaire	<ul style="list-style-type: none">• Hypersplénisme des rates congestives
		Consommation plaquettaire	<ul style="list-style-type: none">• CIVD• Infection bactérienne• Micro-angiopathie thrombotique : HTA maligne, purpura thrombopénique et thrombotique, syndrome hémolytique et urémique• Cause mécanique : circulation extracorporelle, valve cardiaque désinsérée
GESTES A EVITER CHEZ UN THROMBOPENIQUE	<ul style="list-style-type: none">• Plaquettes < 50 Giga/L :<ul style="list-style-type: none">– Injection intramusculaire– Biopsie percutanée– Toute intervention chirurgicale• Plaquettes < 20 Giga/L :<ul style="list-style-type: none">– Ponction lombaire– Ponction pleurale ou péricardique– Tout sport traumatisant		

ITEM 335

C THROMBOPENIE ET MEDECINE INTERNE

1		PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE (HAS 2009 – Guide ALD 2, SHIP, 2007)
GENERALITES		<ul style="list-style-type: none"> • Synonyme : <ul style="list-style-type: none"> – Purpura thrombopénique immunologique = PTI – Purpura thrombopénique idiopathique = PTI – Purpura thrombopénique auto-immun = PTAI • Définition : <ul style="list-style-type: none"> – THROMBOPENIE DUE A LA PRESENCE D'ANTICORPS ANTI-PLAQUETTES • Epidémiologie : <ul style="list-style-type: none"> – Cause inconnue – Prédominance féminine
PRESENTATION CLINIQUE		<ul style="list-style-type: none"> • Clinique : <ul style="list-style-type: none"> – Syndrome hémorragique avec purpura thrombopénique – Splénomégalie en cas de PTI chronique (plus de 12 mois) • Biologique : THROMBOPENIE PROFONDE SANS AUTRE ANOMALIE EN GENERAL • Myélogramme : aspect de thrombopénie périphérique avec moelle riche, mégacaryocytes nombreux

EXAMENS COMPLEMENTAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Principes des examens complémentaires : <ul style="list-style-type: none"> – Il n'existe pas d'examen spécifique, le diagnostic reposant sur un faisceau d'arguments – Le but est surtout d'ELIMINER LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS • Examens systématiques : <ul style="list-style-type: none"> – Hémogramme, frottis sanguin, bilan de coagulation, EPP, FAN, TSH, TRAK, sérologies VIH-VHB-VHC, bilan hépatique, bilan rénal, groupe-Rhésus-RAI : EXAMENS NORMAUX A PART LA THROMBOPENIE • Examens non systématiques : <ul style="list-style-type: none"> – Recherche d'anticoagulants circulants, échographie abdominale, durée de vie des plaquettes, recherche d'anticorps anti-plaquettes, myélogramme • Examens inutiles : temps de saignement, dosage du complément
TRAITEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquettes > 30 Giga/L (10 Giga/L chez l'enfant) : pas de traitement spécifique sauf en cas de saignement grave (corticothérapie ou immunoglobulines IV et transfusion plaquettaire) • Plaquettes ≤ 30 Giga/L (10 Giga/L chez l'enfant) : traitement par corticoïdes ou immunoglobulines IV : si échec à 12 mois ou rechute, splénectomie puis rituximab, voire immunosuppresseurs en dernier recours • Dans tous les cas : EDUCATION DU PATIENT concernant les précautions à prendre pour éviter les hémorragies et information sur les signes annonciateurs d'hémorragie grave devant amener à consulter en urgence

2 THROMBOPENIE INDUITE A L'HEPARINE		
TYPE	TYPE 1	TYPE 2
FREQUENCE	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquente • 20% avec HNF 	<ul style="list-style-type: none"> • Rare • 3% avec HNF • (1% avec HBPM)
THROMBOPENIE	Diminution modérée des plaquettes < 30%	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction importante des plaquettes > 40% • Ou < 100.000/MM³
DELAÏ DE SURVENUE	Dans les 1 ^{ers} jours	<ul style="list-style-type: none"> • Après le 5^{ème} JOUR • Plus court si traitement par héparine dans les 3 mois précédents • Plus long si HBPM • Exceptionnellement après le 21^{ème} jour
MECANISME	Non immunologique	<ul style="list-style-type: none"> • Immunologique • PAR IMMUNISATION CONTRE LE COMPLEXE HEPARINE – FP4 ANTI-HEPARINE DES PLAQUETTES
SEVERITE	<ul style="list-style-type: none"> • Bénigne • Transitoire • Non compliquée 	<ul style="list-style-type: none"> • Sévère • Compliquée
COMPLICATIONS	Rares	<ul style="list-style-type: none"> • Fréquentes et graves • Associée parfois à un tableau de coagulopathie de consommation (CIVD) • THROMBOSES artérielles (cérébrales, coronaires, des membres...) • Thromboses veineuses extensives (30 à 40% des cas) • HEMORRAGIES, avec mortalité dans 20 à 30% des cas

TRAITEMENT	Ne nécessite pas l'arrêt de traitement héparinique	Cf. ci-après
TRAITEMENT PREVENTIF DE LA THROMBOPENIE DE TYPE II		<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation des héparines uniquement dans les indications validées • Utilisation préférentielle d'HBPM par rapport à HNF • Si possible, ne pas dépasser 1 semaine de traitement par héparine • Demander une numération plaquettaire au moins 2 fois/semaine si le traitement dépasse 5 jours • Relais précoce par AVK • Respecter les contre-indications au traitement héparinique (y compris les antécédents de TIH)
A PARTE Autres thrombopénies médicamenteuses (quinolones, digoxine, quinine...)		<ul style="list-style-type: none"> • FORMATION D'ANTICORPS CONTRE LES ANTIGENES PLAQUETTAIRES • THROMBOPENIE PROFONDE survenant entre le 6^{ème} ET LE 12^{ème} JOUR • Traitement : ARRET du médicament en cause

PRISE EN CHARGE D'UNE THROMBOPENIE DE TYPE 2

- THROMBOPENIE
- SEVERE
- APRES LE 5^e JOUR
- SOUS HEPARINE

**PAS d'autre raison
de faire une thrombopénie**

La clinique prime
Pas de bilan biologique

**THROMBOPENIE
DE TYPE II**

**AUTRES RAISONS
de faire une thrombopénie**

- Infectieuse
- Médicamenteuse
- Post-CEC
- Pathologies multiples

**Bilan biologique pour préciser le
diagnostic :**

- Tests fonctionnels (agrégation plaquettaire)
- Tests immunologiques ELISA :
identification d'**ANTICORPS ANTI-FP4**

+

-

Discuter l'arrêt de l'héparine car tests
comportant quelques faux négatifs

Traitement

- **ARRET** de l'héparine (HBPM, HNF)
- **MEDICAMENTS DE SUBSTITUTION DE L'HEPARINE** (cf.) :
 - Danaparoïde sodique (Orgaran[®])
 - Lépirudine (Refludan[®])
- AVK de durée de vie courte :
 - Jamais seul
 - Secondairement, lors de la réascension des plaquettes
- **JAMAIS** de transfusion de plaquettes

Surveillance

- **NFS AVEC NUMERATION PLAQUETTAIRE** (au moins 2/semaine)
- Danaparoïde sodique (Orgaran[®]) : anti-Xa
- Lépirudine (Refludan[®]) :
 - TCA
 - Temps d'écarine (ECT) sur plasma ou sur sang total
 - Activité antithrombine plasmatique par méthode chromogénique

SYNTHESE ET MOTS CLES



- Etapes essentielles au diagnostic d'une thrombopénie :
 - Reconnaître une fausse thrombopénie à l'EDTA
 - Risque de signes de gravité et évaluation du risque hémorragique : bilan de coagulation et examen physique
 - Bilan étiologique : myélogramme +++, hémogramme, frottis, EPS, sérologies virales, bilan hépatique et rénal, FAN
 - Etiologies : centrales (défaut de production), périphériques (destruction, consommation ou séquestration)
 - Gestes à éviter absolument : intramusculaire, biopsies percutanées et toutes interventions chirurgicales (si thrombopénie < 50 G/L), ponction lombaire, ponction pleurale, sports violents et traumatisants si thrombopénie < 20 G/L.

Conférences de consensus - Recommandations

ITEM 335

Année	Source	Titre
2011	HAS	Biologie des anomalies de l'hémostase - Rapport d'évaluation
2005	HAS	Recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine
1997	HAS	Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques

Sujets tombés à l'ECN

ITEM 335

Année	Contenu
2004	Dossier 4 : surveillance d'un traitement par héparine
2007	Dossier 4 : paludisme